الوباء الخفي الكامن وراء معظم
الأمراض المزمنة - وكيفية مواجهته

لماذا نمرض

الدكتور بينجامين بيكمان

التمهيد بقلم الدكتور جايسون فانج؛ مؤلف كتاب *The Obesity Code*

مكتبة جرير
JARIR BOOKSTORE
...not just a Bookstore ...ليست مجرد مكتبة

لماذا نمرض

الوباء الخفي الكامن وراء معظم الأمراض المزمنة - وكيفية مواجهته

الدكتور بينجامين بيكمان

مكتبة جرير
JARIR BOOKSTORE
... not just a Bookstore ...ليست مجرد مكتبة

مكتبة جرير
JARIR BOOKSTORE
... not just a Bookstore ...ليست مجرد مكتبة

للتعرف على فروعنا
نرجو زيارة موقعنا على الإنترنت **www.jarir.com**
للمزيد من المعلومات الرجاء مراسلتنا على: **jbpublications@jarirbookstore.com**

تحديد مسئولية / إخلاء مسئولية من أي ضمان

هذه ترجمة عربية لطبعة اللغة الإنجليزية. لقد بذلنا قصارى جهدنا في ترجمة هذا الكتاب، ولكن بسبب القيود المتأصلة في طبيعة الترجمة، والناتجة عن تعقيدات اللغة، واحتمال وجود عدد من الترجمات والتفسيرات المختلفة لكلمات وعبارات معينة، فإننا نعلن وبكل وضوح أننا لا نتحمل أي مسئولية ونخلي مسئوليتنا بخاصة عن أي ضمانات ضمنية متعلقة بملاءمة الكتاب لأغراض شرائه العادية أو ملاءمته لغرض معين. كما أننا لن نتحمّل أي مسئولية عن أي خسائر في الأرباح أو أي خسائر تجارية أخرى، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، الخسائر العرضية، أو المترتبة، أو غيرها من الخسائر.

إعادة طبع
الطبعة الأولى 2023

الغرض من هذا الكتاب أن يكون تثقيفيًّا فقط. وليس الهدف منه أن يكون بديلًا للاستشارة الطبية المتخصصة. ويخلي كل من المؤلف والناشر على وجه التحديد مسئوليتهما عن أي مسئولية تنشأ بشكل مباشر أو غير مباشر عن استخدام أي معلومات واردة في هذا الكتاب. ويجب استشارة أخصائي الرعاية الصحية فيما يتعلق بحالتك الطبية. كما أن أي منتج ورد في هذا الكتاب لا يعني تأييد أو ترويج المؤلف أو الناشر لهذا المنتج.

WHY WE GET SICK

The Hidden Epidemic at the Root of Most Chronic Disease—and How to Fight It

Benjamin Bikman, PhD

مكتبة جرير
JARIR BOOKSTORE
...not just a Bookstore ...ليست مجرد مكتبة

BENBELLA

إشـادات بالكتاب

"إذا قرأ أحد الأشخاص العناوين الرئيسية في الصحف والمجلات عن صحة شعوب الـدول المتقدمة، فسيشعر بالإحبـاط، فهنـاك أمراض مثل القلـب والسكري، وحالات التنكس العصبي مثل مرضـ باركينسون وألزهايمر ... تتزايد جميعًا. ونحن نعلم الآن عـن هذه الأمراض أكثر ممـا عرفناه من قبل، غير أننا عاجـزون فعليًّا عن القيام بأي شـيء بشأنها، لكن ماذا لو أنــه بدلًا من أن تكون هذه الحالات والأمراض متفرقة وغير متصلـة، كانت هناك حالة جسديـة واحدة - ارتفاع معـدلات الأنسولين - هي السبب وراء كل هـذه المعانـاة؟ فـي هذا الكتـاب، يوضح بنجاميـن بيكمان السبـب الرئيسي للأمراضـ في العصر الحديث، ويقدم خريطـة طريق دقيقة لمساعدتك على استعادة صحتك والحفاظ عليها".

ــ روب وولف، المؤلف الأكثر مبيعًا وفقًا لجريدة وول ستريت جورنال ونيويورك تايمز

"هــذا الكتــاب هو إسهام فريد ودقيق لفهـم متلازمةِ مقاومة الأنسولين كمسبب مهم للأمراضـ المزمنة والشيخوخة، وقـد ألّف دكتور بيكمان كتابًـا مصوغًا جيدًا ومتاحًا بشـكل كبير لـكل من العلمـاء والقـراء العاديين الذي يبحثـون عن طريق العـودة إلى الصحة الجيدة".

ــ نينا تيكولز، صحفية علمية، ومؤلفة الكتاب الأكثر مبيعًا وفقًا لجريدة نيويورك تايمز The Big Fat Surprise

"حـان الوقت لجعل مصطلح "مقاومــة الأنسولين" جزءًا من قاموس مفرداتنا، وهذا لأن العديـد مـن الناس لا يدركون أن هذه الحالة المنتشـرة ذات التداعيات الخطيرة، هي مشكلة جسيمة، وقد نشر هذا الكتاب لحلها".

ــ دكتور أسيم مالهوترا، طبيب قلب وأستاذ جامعي في مجال الطب المدعم بالأدلة

"بكـون هــذا الكتاب معدًّا وموثقًا بدقة وتعمق، فإنـه بمثابة دليل شامل لا غنى عنه عن مقاومـة الأنسولين وطـرق تأثيرها على جميع أجهزة الجسم حرفيًّـا. لا يقدم الدكتور بيكمـان دليلًا سهل الفهم عن طريقة وسبب الإصابة بمقاومة الأنسولين فحسب ولكنه كتيـب علاجـي أيضًا. إذا أردت فهم السبب الكامـن وراء جميع الأمراض التي تعصف بالعالم المتقدم الآن، وطريقة علاجها، فهذا الكتاب متاح لأجلك. وأوصي به بشدة!".

ــ الطبيب مايكل آر. إيديس، المؤلف المساعد للكتاب الأكثر مبيعًا وفقًا لجريدة نيويورك تايمز Protein Power

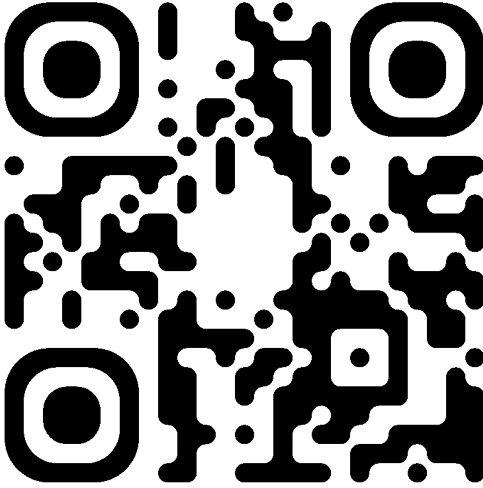
"تشكل مقاومة الأنسولين أساسًا لجميع الأمراض المزمنة تقريبًا، والتي نعانيها اليوم وتكلفنـا مليارات لا تحصى من الدولارات ننفقها على الرعاية الصحية، بالإضافة إلى المعاناة الإنسانية الكبيرة التي لا توصف. يوضح البروفيسور بيكمان بإتقان دور مقاومة الأنسولين في الأمراض وطريقة تأثيرها على أجسادنا، والأهم طريقة علاجها! وتدعم المراجـع العلمية كل تصريح يدلي به، ورغم أن هـذه التصريحات علمية للغاية، فإنها سهلة الفهم للجماهير بشكل كبير وممتعة للغاية!".

ــ الدكتور شون بيكر، مؤلف كتاب The Carnivore Diet والرئيس التنفيذي لموقع MeatRx.com الإلكتروني

" يقدم ملخص الدكتور بيكمان الشامل عن عملية الأيض في جسم الإنسان. الحجة الدامغـة عن أن مقاومـة الأنسولين هي العدو الأول للصحة العامـة وسواء كان القارئ مهتمًّـا بالتخلص من الدهون الزائدة فـي الجسم أو تحسين أداء المـخ أو الوقاية من الإصابـة بأمراض القلب أو تقليل خطـورة السرطان أو تحسيـن الخصوبة - فإن هذا الكتاب المتخصص والملـيء بالأبحاث لم يترك موضوعًا دون أن يتطرق إليه. وهنـاك عـدد قليل للغاية من المؤلفين الذين يمتلكون الخبرة والقدرة على ربط النقاط بعضها ببعض بالطريقة التي يثق بها مختصو الرعايـة الصحية، والباحثون، وجمهور العلماء

البارعون. وبلا شك، سيكون هذا الكتاب المليء بالمراجع الدقيقة مصدرًا قيمًا لأعوام طويلة" .

ــ الدكتورة جورجيا إيد، طبيبة في مجال علم النفس الغذائي



إهداء إلى شيريل وسامارا وإليزابيث وآشر

المحتويات

تمهيد بقلم دكتور جيسون فانج 1

مقدمة 5

الجزء الأول: المشكلة: ماذا تعني مقاومة الأنسولين؟ وما سبب أهميتها؟

الفصل الأول: ماذا تعني مقاومة الأنسولين؟ 13

الفصل الثاني: صحة القلب 25

الفصل الثالث: الدماغ والاضطرابات العصبية 39

الفصل الرابع: الصحة الإنجابية 49

الفصل الخامس: السرطان 67

الفصل السادس: الشيخوخة، والجلد، والعضلات، والعظام 73

الفصل السابع: صحة الجهاز الهضمي والكليتين 87

الفصل الثامن: المتلازمة الأيضية والسمنة 101

الجزء الثاني: الأسباب: ما الذي يجعلنا مقاومين للأنسولين من الأساس؟

الفصل التاسع: كيف يؤثر العمر والصفات الوراثية على الأنسولين 111

الفصل العاشر: كيف تسبب الهرمونات متلازمة مقاومة الأنسولين؟ 119

الفصل الحادي عشر: عودة إلى العلاقة بين السمنة ومقاومة الأنسولين 127

الفصل الثاني عشر: الالتهاب والإجهاد التأكسدي 139

الفصل الثالث عشر: العوامل المرتبطة بأسلوب الحياة 145

الجزء الثالث: الحل: كيف يمكننا علاج متلازمة مقاومة الأنسولين؟

الفصل الرابع عشر: تحرَّك: أهمية النشاط البدني 163

الفصل الخامس عشر: تناول الطعام بذكاء: الأدلة العلمية على الطعام الذي نأكله 173

الفصل السادس عشر: أساليب التدخل التقليدية: الأدوية والجراحة 207

الفصل السابع عشر: الخطة: وضع الأبحاث قيد التطبيق 213

حان وقت العمل *245*

شكر وتقدير *247*

الملحق أ: نموذج خطتي اليومية للتمارين الرياضية *249*

الملحق ب: قوائم الطعام واسعة النطاق *253*

المصادر *259*

ملاحظات *261*

الفهرس *307*

تمهيد

تطورت العلوم الطبية بشكل كبير في القرن الماضي، وفي عام 1900، كانت أقوى ثلاثة أمراض قاتلة هي عدوى الصدر (الالتهاب الرئوي أو الإنفلونزا) والسل، والالتهابات المعدية المعوية؛ لذلك إذا طرحت سؤال "لماذا نمرض؟" في عام 1900، ستكون الإجابة في الغالب هي "الأمراض المُعدية"، لكن هذا لم يعد قائمًا. فمع تحسن المرافق الصحية والنظافة الشخصية والأدوية المتطورة مثل المضادات الحيوية ومضادات الفيروسات، لم تعد العدوى تقتل عددًا كبيرًا من الأفراد.

أما اليوم، فإذا طرحنا سؤال "لماذا نمرض؟"، فسنحصل على إجابة مختلفة تمامًا. إن المسببين الأكبر للوفاة - بالإضافة إلى المسببات الخمسة الأكبر (مرض القلب، والسرطان، والمرض الوعائي الدماغي، وألزهايمر، والسكري) من بين سبعة أسباب ترتبط بالأمراض الأيضية المزمنة.[1] وعلى مدار العقود القليلة الماضية، كانت كل هذه الحالات في تزايد. لكن لماذا؟ أنت على وشك معرفة أن الكثير من هذه الحالات يرجع إلى سبب جذري واحد: مقاومة الأنسولين، وفرط الأنسولين (أي وجود كمية كبيرة من الأنسولين في الدم) لكن، انتظر - أليس هذان سببين جذريين فعليًّا؟ كلا، إنهما السبب ذاته، فهما وجهان لعملة واحدة، ويختلفان فقط في طريقة نظرتك إليهما.

وبصفتي طبيب كلى، فإن السبب الأكثر شيوعًا لأمراض الكلى هو النوع الثاني من السكري. فخلال 30 عامًا فقط، تضاعف عدد الأفراد المشخصين بالإصابة بالنوع

الثانـي من السكري لأربعة أضعـاف، وقد رأيت آثاره الكارثية مباشـرة. الأمر لا يتعلق فقـط بأمراض الكلى، فالمرضى المصابون بالنوع الثاني من السكري معرضون بشكل هائـل لخطـورة الإصابـة بمرض القلـب والسكتة الدماغيـة والسرطـان والعمى وتلف الأعصاب والبتر والعدوى المزمنة.

تتطلب جميع الأمراض المزمنة عددًا من المسببات والعوامل المختلفة، لكننا نعلم أن النـوع الثانـي من السكري، الحالـة النمطية لفرط الأنسوليـن ومقاومة الأنسولين، هـو العامل والمسبـب الأكبر. وفشلنا في فهـم المسببات الرئيسيـة للسكري، يعني أن طريقتنـا في تشخيصـه وعلاجه خاطئة تمامًـا، إذ يشخص الناس بالنـوع الثاني من السكري فقط، حين يفقدون السيطرة على معدلات السكر في الدم، لكن مسببات هذا المرضـ - فـرط وزن الجسم والمقاومـة المتزايدة للأنسولين - موجـودة بالفعل قبل فترة طويلة من التشخيص. وكما يفسر المؤلف في هذا الكتاب، فإننا نحتاج لأن ننظر فـي أمر الأنسولين؛ فمقاومـة الأنسولين تنذر بالسكري، ومتضمنـة في أغلب الحالات الأخـرى. ويربـط هذا الكتاب النقاط بيـن مقاومة الأنسولين ومشـاكل الدماغ والقلب والأوعيـة الدمويـة والأعضاء الداخليـة وأكثر، لتكويـن صورة شاملة عـن سبب تزايد الأمراض المزمنة، وما نستطيع فعله بشأنهـا. وهنا تبرز خبرة "بين" كأستاذ جامعي وعالم (ومؤلف) بحق.

لقـد قابلت الدكتور "بين بيكمان" لأول مرة حيـن كان كلانا يجري عرضًا تقديميًّا فـي مؤتمر دولـي عن التغذية، وكنت أناقش الفوائد الطبيـة للصوم المتقطع، وأتحدث عن السمنة والنوع الثاني من السكري، فكلاهما ناجم في الأساس عن فرط الأنسولين. وكان عرضـ "بيـن" التقديمـي يتناول العمليـات الجزيئيـة الكامنـة وراء الأنسولين، وتأثيره على الصحة والمرض. وما كنت أراه سريريًّا على المرضى، كان "بين" يدرسه فـي مختبـره بشكل علمي، وقد انبهـرت على الفور بالطريقة التي فسـر بها العديد من الفوائـد الأيضية، والتي كنـت أراها في مرضـاي. فهو شخص مطلـع ودقيق في الوقت ذاته، وهذا مزيج نادرًا ما أراه. ومن الواضح أنه يفهم الأنسولين قلبًا وقالبًا. لكنه قادر أيضًـا على نقل هذه المعرفة إلى الجمهور العام، وجعلها بسيطة وقابلة للفهم: لذا فقد أنصتُ منذ ذلك الوقت إلى عدد أكبر من محاضرات "بين" ودائمًا ما كنت أنتهي منها منبهرًا ومتعلمًا لأمور جديدة. وهو شخص ذو عقل متقد، وقادر على الوصول إلى صلب

المشكلة دون أن يضل طريقه بالمشتتات الأخرى. وقد أتاح هذه المعرفة الآن في هذا الكتاب الجديد.

ومثل "بين"، أنا مؤلف، وفي كتبي السابقة، تناولت الأمور التي تجعلنا نزداد وزنًا وطريقة ارتباط هذا بالنوع الثاني من السكري. وقد ركَّز كتاب *شيفرة البدانة* و*The Diabetes Code* على أهمية الأنسولين، وماذا يحدث حين يكون لدينا فرط فيه. وفي هذا الكتاب، يتناول "بين" مسألة مشابهة لكن على نطاق أوسع، حيث حدد أن الأنسولين هو ما يؤدي لإصابتنا بالأمراض المزمنة. إن نطاق المسببات هائل – لكن من المفاجئ أن الكثير منها يعود إلى ما يطلق عليه "بين"، "الهرمون الصغير المفرز من البنكرياس". وقد جمع "بين" قدرًا كبيرًا من الأبحاث لرسم صورة واضحة عن هذا الهرمون وآثاره بعيدة المدى عبر أجسامنا – حين نكون معافين أو مرضى.

وللأنسولين دور رئيسي في العديد من الأمراض التي أصبحت، لسوء الحظ، شائعة بشكل ملحوظ، بدءًا من الصداع النصفي إلى مرض الكبد الدهني، إلى ارتفاع ضغط الدم، إلى الخرف. ويكشف "بين" هذه المشكلات الصحية (وأكثر) التي تبدو بعيدة كل البعد عن مقاومة الأنسولين. ومثل العديد من الاضطرابات الصحية الأخرى، فإن مقاومة الأنسولين اضطراب شائع للغاية؛ وتشير دراسة أمريكية حديثة إلى أن 85% من البالغين الأمريكيين قد يكونون مقاومين للأنسولين، ويحتمل أن الدول الأخرى بها النسبة ذاتها أو أكثر.[2]

هذا الكتاب هو أكثر من مجرد جرس إنذار عن هذه الحالة غير المعروفة والبارزة في الوقت ذاته، ورغم أن عواقب مقاومة الأنسولين وخيمة إذا تركت دون علاج، فإنه لا يشترط أن تلازمك مدى الحياة. وهناك مناهج علمية بسيطة لإبطال تأثير هذه الحالة أو منعها من التطور، ولا تتضمن أي من هذه المناهج تناول أدوية أكثر، أو إجراء عمليات جراحية أكثر، أو تلقي غرسات طبية أكثر، وبدلًا من هذا، يكمن الحل في حميتنا الغذائية وأساليبنا الحياتية.

هذا الكتاب ليس مجرد نصيحة أخرى بتناول سعرات حرارية أقل والبدء في الركض، حيث يأخذنا "بين" إلى ما هو أبعد من منهج "تناول طعام أقل، وتحرك أكثر" الفاشل، والقائم على السعرات الحرارية، إلى وجهة نظر فسيولوجية أدق، وقائمة على الأنسولين. تركز إستراتيجية "بين" الرشيدة على التغيرات البسيطة والفعالة في الحمية الغذائية، وأسلوب الحياة لإعادة الأنسولين إلى معدلاته الطبيعية. وفي حين

أن بعضًا من الأدلة التي يشاركها "بين" تدعم الممارسات الطبية التقليدية، فإنه يكشف عن أن مقاومة الأنسولين تعد إلى حد كبير نتاجًا لقراراتنا اليومية؛ وبالتالي فإن أسلوب حياتنا، مع بعض الأفكار المفيدة وغير التقليدية، هو الداء والدواء.

وبالتأكيد، قد تكون مقاومة الأنسولين هي "الوباء الذي ربما لم تسمع عنه من قبل"، لكن إذا كنا بصدد الحد من زيادة معدلات السمنة والسكري وألزهايمر ومرض القلب وأكثر، فقد حان الوقت لإلقاء نظرة أقرب على الأنسولين ... وإدراك أن سر الصحة الجيدة في متناول يدك بالفعل.

- دكتور جيسون فانج

مقدمة

نحن مرضى؛ إذ إننا نعاني، على الصعيد العالمي، أمراضًا كانت نادرة للغاية ذات يوم - وفي العديد من الحالات، نخسر الحرب أمامها. كل عام، يموت حوالي 10 ملايين شخص بسبب السرطان وحوالي 20 مليونًا بسبب مرض القلب، حول العالم. ويعاني 50 مليونًا آخرين مرض ألزهايمر، ونصف مليار شخص منا يعاني السكري.

وفي حين أن أمراضًا مثل هذه أصبحت شائعة بشكل متزايد، فإن هناك أمراضًا أخرى أقل فتكًا وفي تزايد أكثر. يعتبر 40% تقريبًا من البالغين حول العالم مفرطي الوزن أو يعانون السمنة، بالإضافة إلى ذلك، فإن نصف الرجال الذين تفوق أعمارهم 45 عامًا لديهم معدلات أقل من المعتاد لهرمون التستوستيرون، و10% من النساء مصابات باختلالات في الدورة الشهرية أو العقم.

رغم أن هذه الاضطرابات تبدو غير متعلقة ببعضها، فإنها جميعًا تشترك في أمر واحد: بدرجات متفاوتة، تتسبب فيها مقاومة الأنسولين، أو تجعلها أسوأ، وقد تعانيها أيضًا. وتشير الاحتمالات أنك تعانيها بالفعل - فقد أشارت دراسة حديثة إلى أن 85% من جميع البالغين الأمريكيين قد يعانون فيها1 ، بجانب نصف البالغين في المكسيك والصين والهند وأكثر من ثلث البالغين في أوروبا وكندا، كما تنتشر المشكلة بشكل مماثل عبر جزر المحيط الهادي وشمال أفريقيا والشرق الأوسط.

في الحقيقة، *مقاومة الأنسولين هي الاضطراب الصحي الأكثر شيوعًا حول العالم*، والتي تؤثر على عدد من الناس - سواء كانوا بالغين وأطفالًا - كل عام أكبر من أي

وقت مضى. ومع ذلك، فإن أغلب الناس ليسوا معتادين مصطلح "مقاومة الأنسولين"، أو إذا كانوا كذلك، فإنهم لا يفهمونه. وهذا ليس مفاجئًا - فأنا عالم وأستاذ جامعي متخصص في الطب الحيوي، ورغم أنني الآن أركز على مقاومة الأنسولين، فإنني كنت أجهله تمامًا في السابق.

كيف أصبحت خبيرًا في مرض لم أعرفه من قبل؟

إذا كنت تتساءل عن عدم سماعك المزيد من المعلومات عن مرض مقاومة الأنسولين بالنظر إلى مدى شيوعه، فأنت لست وحدك، فأنا بالتأكيد لم أكن على دراية به حتى جذبتني اهتماماتي الأكاديمية التخصصية إليه، وحتى حينها، لم أكن أخطط لدراسة مقاومة الأنسولين، لكن اهتماماتي بدأت بالتغير الآن.

ففي السنوات الأولى من الألفية الجديدة، وكما هي الحال الآن، كانت السمنة تحظى بالكثير من الاهتمام، وبعد قراءة مقالة علمية عن الطريقة التي تفرز بها الأنسجة الدهنية الهرمونات التي تتدفق عبر الدم، وتؤثر على جميع أجزاء الجسم، كنت منبهرًا - وكان عليَّ أن أعلم المزيد. وقد ركَّزت أبحاثي في الأساس على الطريقة التي تتكيف بها العضلات على التمارين الرياضية، لكن هذه المقالة جعلتني مهتمًّا بالطريقة التي يتكيف بها الجسم مع السمنة - ولم لا تجذبني؟ الجسد البشري مذهل، ومصر على أن يحافظ على أدائه رغم الحالات غير الصحية مثل السمنة. (لسوء الحظ، وكما ستعلم، ليس جميع التكيفات مفيدة). كلما زادت المقالات التي قرأتها، زادت الأدلة التي تشير إلى أنه بينما يكتسب الجسم الدهون، يصبح أيضًا مقاومًا للأنسولين، أو أقل استجابة شيئًا فشيئًا تجاه آثار هذا الهرمون.

وفي حين أن دراساتي العليا بدأت كشف القليل عن *أصول* مقاومة الأنسولين، فإنني كنت لا أزال جاهلاً للغاية فيما يتعلق بالطريقة التي تسببت بها مقاومة الأنسولين، في المقابل، بالأمراض الأخرى، وتيقظت للأمر حين أصبحت أستاذًا جامعيًّا.

كانت مهمتي التدريسية الأولى هي توجيه الطلاب الجامعيين بشأن طريقة عمل أجهزتنا الجسدية حين نعاني مرضًا أو إصابة - مادة يطلق عليها الفسيولوجيا المرضية. وكعالم، كنت أدرس مسببات مقاومة الأنسولين؛ ومع ذلك، فإنني حينها، لم أكن أعتقد حقًّا أنها مرتبطة بأمراض مزمنة، بخلاف أنها إشارة للإصابة بالنوع الثاني من السكري ورابط عرضي لمرض القلب.

بمجرد أن بدأت تجميع محاضراتي معًا لأجل صفوفي، استغللت نقاط قوتي بالتركيز على مقاومة الأنسولين قدر ما استطعت، وهنا أزيلت الغشاوة من عقلي وتفتحت عيناي، فأنا أتذكر، بوجه خاص، إعداد محاضرة عن الأمراض القلبية الوعائية - المسبب الرئيسي للوفاة في العالم - وكنت مصدومًا حين وجدت عددًا لا يحصى من المخطوطات العلمية التي تركز على الطرق المختلفة التي تسبب بها مقاومة الأنسولين بشكل مباشر ارتفاع معدلات ضغط الدم والكوليسترول وتصلب الشرايين وأكثر من هذا، وكان الرابط بينها وبين هذه الأمراض أكثر من مجرد رابط عرضي!

وبدأت محاولة إيجاد أي دليل عن مقاومة الأنسولين في أمراض أخرى، وعلمت أنها موجودة في جميع الأمراض المزمنة تقريبًا. (وموجودة بوجه خاص في الحالات المرضية المزمنة الناجمة عن الحميات الغذائية عالية الأطعمة المعالجة والمصنعة، كما سترى).

كان هذا أمرًا لم أقدره بحق - فمقاومة الأنسولين تسبب أمراضًا بخلاف السكري - ومع ذلك، كنت أعتبر خبيرًا في متلازمة مقاومة الأنسولين!

وبقدر ما كنت محرجًا بسبب قلة معرفتي، فقد كنت مندهشًا للغاية من أن أغلب العلماء والأطباء الآخرين كانوا يجهلون هذا المرض أيضًا مثلي. وإذا لم يكن مختصو الطب الحيوي الآخرون يدركون أن مقاومة الأنسولين هي مسبب واحد لأكثر الأمراض المزمنة شيوعًا، فقد أدركت أن الشخص العادي يجهلها بشكل شبه تام. وقد تساءلت عن سبب عدم مناقشة مقاومة الأنسولين بشكل أكثر شيوعًا في المحادثات الصحية. لكن مع الوقت، أدركت أنه لكي يستوعب أحدهم فداحة المشكلة، يجب أن يدقق في آلاف الدوريات والمخطوطات العلمية، ويفهم اللغة الاصطلاحية التخصصية، ويستطيع ربط النقاط بعضها ببعض. والأصعب من هذا، أنه سيضطر إلى ترجمة هذه الأبحاث إلى تطبيقات عملية، فلا عجب أن هناك عددًا قليلًا للغاية من الناس أدركوا تهديد مقاومة الأنسولين.

ومؤخرًا، بينما أصبح نطاق المشكلة أكثر وضوحًا، دعيت لمناقشة أبحاثي. ومنذ ذلك الحين، استطعت مشاركة هذه المشكلة حول العالم، عبر فعاليات التحدث العام ومقابلات البودكاست (المدونة الصوتية) والمناقشات عبر موقع اليوتيوب. ومع ذلك، لم تمنحني هذه المحادثات الوقت الكافي لأقول كل ما أريده عن الموضوع. وهنا يأتي دور الكتاب.

هدفـي الرئيسي كشف الغموض عـن مقاومة الأنسولين، لكـي يستطيع أي شخص أن يقـدر ماهيته وسبـب خطورته. أريد أن أدعمك بالمعلومات عن طريقة منع، أو حتى إبطال، تأثير مقاومة الأنسولين، وهي معلومات مبنية على أدلة سليمة ومنشورة، وأريد أن أعلمـك خطوات الوقاية من المرض عبر إجـراء تغييرات بسيطة في أسلوب الحياة - لا تلزم أي وصفات طبية.

وقد طبقت المعامل والمستشفيات حول العالم الأبحاث التي استندت إليها في هذا الكتاب، ودرست هذه المشكلة لقرن. وكمؤلف وعالم، وجدت أن هذا التاريخ من الأدلة يشعرنـي بالتحـرر - فلا يوجد شـيء كتبته في هذا الكتاب مبني علـى رأيي، لكنه علم منشـور وموثوق به. (لذلك، إذا وجدت أيًّا من هـذه الاستنتاجات غير ملائم، فأخشى أنك ستضطر إلى الاعتماد على الأدلة الأولية).

كيف أعلم أنني مصاب بها؟

كما ذكرت من قبل، فإن العديد من الأطباء المختصين غير واعين بمدى شيوع مقاومة الأنسوليـن والمشكلات التي قد تسببها، والأهم من ذلـك، طريقة تحديدها؛ لذا حتى إذا كان طبيبك لم يذكر عنها أي شيء، فربما لم تخرج من دائرة الخطر.

ولمعرفة مدى الخطورة، أجب عن هذه الأسئلة:

- هل تعاني دهونًا حول بطنك أكثر مما تود؟
- هل تعاني ارتفاع ضغط الدم؟
- هل لديك تاريخ عائلي للإصابة بمرض القلب؟
- هل تعاني ارتفاع معدلات الدهون الثلاثية في الدم؟
- هل يحتبس الماء في جسدك بسهولة؟
- هـل لديك بقع جلدية داكنة أو نتـوءات جلدية صغيرة ("زوائد جلدية") في رقبتك أو إبطيك أو مناطق أخرى؟
- هـل لديـك فرد من أفـراد الأسـرة يعاني مقاومـة الأنسوليـن أو النـوع الثاني من السكري؟
- هل تعانين متلازمة المبيض متعدد الكيسات، أو تعاني الضعف الجنسي؟

تكشف كل هذه الأسئلة بعض الصلات بمقاومة الأنسولين. فإذا أجبت بـ"نعم" عن سؤال واحد، يحتمل أنك تعاني مقاومة الأنسولين، وإذا أجبت بـ"نعم" عن أي سؤالين (أو أكثر)، فأنت بالتأكيد تعاني مقاومة الأنسولين. وفي كلتا الحالتين، هذا الكتاب لأجلك. اقرأ واكتسب المعرفة بشأن الاضطراب الأكثر شيوعًا في العالم، واعرف لماذا هو شائع للغاية، ولماذا يجب أن تهتم، وما الذي تستطيع فعله بشأنه. حان الوقت للنظر إلى صحتك بشكل مختلف، فأنت تستطيع أن تحصل على صورة أوضح عن خطورة مرضك، ومعالجة المشكلات المحتملة بالتركيز على الأنسولين.

طريقة قراءة هذا الكتاب

لتحقيق الاستفادة القصوى من هذا الكتاب، تحتاج إلى تذكر الأسباب الثلاثة التي ألفت لأجلها هذا الكتاب:

1. مساعدة الناس على أن يكونوا على دراية بمقاومة الأنسولين - الاضطراب الأكثر شيوعًا في العالم.
2. تقديم معلومات عن علاقة مقاومة الأنسولين بالأمراض المزمنة.
3. الأمور التي يجب فعلها بشأن مقاومة الأنسولين.

هذه الأهداف الثلاثة مقسمة عبر "أجزاء" الكتاب. يصف الجزء الأول، بعنوان "المشكلة: ماذا تعني مقاومة الأنسولين وما سبب أهميتها؟"؛ مقاومة الأنسولين والأمراض والحالات العديدة الناتجة عنه. إذا كنت بالفعل على دراية بالرابط بين مقاومة الأنسولين والأمراض المزمنة العديدة، ومهتمًّا بشأن أصوله، تخطَّ هذا الجزء وانتقل إلى الجزء الثاني بعنوان "المسببات: ما الذي يجعلنا مقاومين للأنسولين في المقام الأول؟" وإذا كنت بالفعل تعرف مسببات وعواقب مقاومة الأنسولين ومتلهفًا لرؤية وفهم الأبحاث العلمية التي تدعم أفضل إستراتيجية غذائية لمعالجة مقاومة الأنسولين، ابدأ القراءة من الجزء الثالث، "الحل: كيف نستطيع محاربة مقاومة الأنسولين؟".

بالطبع، بالنسبة لأغلب القراء، فإنه حتى مَنْ يعتقد أنه يعلم ماذا تعني مقاومة الأنسولين وما أهميتها، فأنا أوصيه بالقراءة من البداية؛ فسيفاجئك ما لا تعرفه عن مقاومة الأنسولين.

وبسبب الأمراض الكثيرة المرتبطة بمقاومة الأنسولين، فقد كرست جزءًا كبيرًا من هذا الكتاب لاستكشاف الطريقة التي تجعلنا بها المقاومة مرضى للغاية. إن العديد من الأمراض التي سنغطيها - النوع الثاني من السكري ومرض القلب وألزهايمر وأنواع محددة من السرطان - خطيرة وليس لها علاج معروف؛ لذا قد تشعر أحيانًا بأنك تقرأ قصة رعب. لكن لا تيأس؛ فرغم وجود جميع الأمراض المزمنة التي تنبثق من مقاومة الأنسولين، فإنه يمكن منعها أو إبطال تأثيرها، وستكتشف طريقة فعل هذا بالتفصيل الدقيق. وفي حين أن الأمور التي ربما قرأتها في هذا الكتاب قد ترعبك، فإن نهايته سعيدة على الأقل - يمكننا محاربة مقاومة الأنسولين، وحين نكون مسلحين بالحلول العلمية، نستطيع علاجها.

الجزء 1

المشكلة

ماذا تعني مقاومة الأنسولين؟

وما سبب أهميتها؟

ماذا تعني مقاومة الأنسولين؟

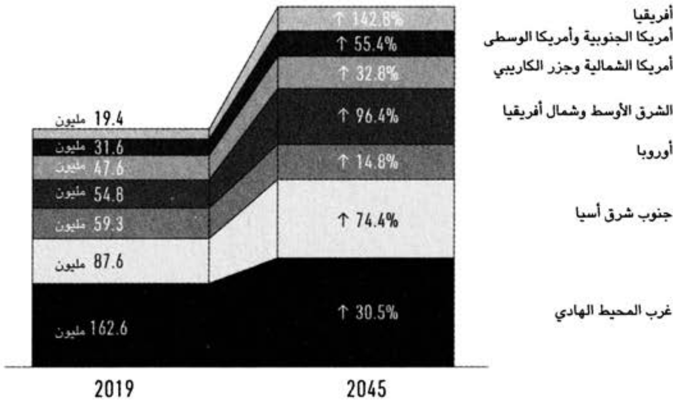
مقاومة الأنسولين هي الوباء الذي ربما لم تسمع عنه من قبل.

ورغم أن العديد منا ليسوا على دراية بها، فإن عدم وعينا يدحض فكرة شيوعها الحقيقي: من المعروف أن نصف البالغين الأمريكيين - 1 من كل 3 أشخاص - مصابون بها[1]. ومع ذلك، فإن هذا العدد يمكن أن يقدر بنسبة 88% من البالغين![2]

الأمر الأكثر إزعاجًا هو مدى شيوع مقاومة الأنسولين في المستقبل؛ لذا لا تعتقد أن المشكلة محلية فقط، فحين ننظر إلى المؤشرات العالمية، يصبح الأمر أكثر مأساوية: إذ إن 80% من جميع الأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين يعيشون في دول نامية. وكما يحدث في أمريكا، فإن نصف البالغين في الصين والهند مقاومون للأنسولين. ومع ذلك، هذا ليس مؤشرًا جديدًا، فوفقًا للاتحاد الدولي للسكري، فإن عدد حالات مقاومة الأنسولين حول العالم قد تضاعف في العقود الثلاثة الأخيرة، ويحتمل أن يتضاعف مجددًا في أقل من عقدين آخرين.

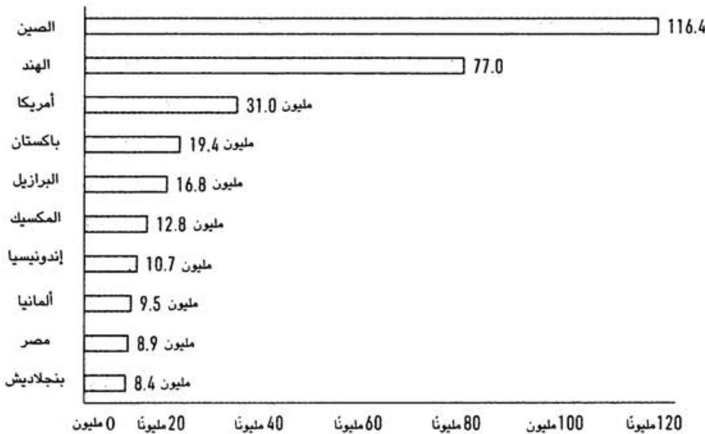
كانت مقاومة الأنسولين في السابق أحد أمراض الثراء (أو كما أود أن أطلق عليه "مرض الرخاء")، أو حالة يتأثر بها ميسورو الحال المتقدمون في السن. ومع ذلك، فإن كل هذا تغير مؤخرًا - فهناك تقارير موثقة عن أطفال في الرابعة من عمرهم مصابين بمقاومة الأنسولين (هناك نسبة تصل إلى 10% من أطفال أمريكا الشمالية مصابين به[3])، وقد تخطت الدول منخفضة الدخل، الدول مرتفعة الدخل من حيث إجمالي عدد الناس المصابين بالحالة[4]. وفوق كل هذا، فإن الغالبية العظمى من الأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين *لا يعلمون أنهم مصابون به* ولم يسمعوا به

من قبل أبدًا! لذا حين يتعلق الأمر بمحاربة المعدلات العالمية المتزايدة لهذا المرض، فأمامنا معوق إضافي: إفهام الناس طبيعة المرض في المقام الأول.



الحالات الحالية والمتوقعة للسكري حسب المنطقة (بالملايين)

مصدر البيانات: الاتحاد الدولي للسكري[5]



أكبر 10 دول في عدد المصابين بالسكري عام 2017

مصدر البيانات: الاتحاد الدولي للسكري[6]

مقدمة عن الأنسولين

قبل أن نستطيع فهم مقاومة الأنسولين، نحتاج لأن نضع أساسًا من خلال مناقشة الأنسولين ذاته. يعتبر العديد من الناس الأنسولين ما هو إلا دواءً لمرضى السكري. في الواقع، الأنسولين هرمون نفرزه بشكل طبيعي في أجسامنا (ما لم نكن نعاني النوع الأول من السكري - سنتحدث عن هذا بتفصيل أكبر لاحقًا).

ومثل معظم الهرمونات، فإن الأنسولين بروتين يُصنع في جزء من الجسم، ويتحرك عبر دمائنا ويؤثر على أجزاء أخرى من الجسم، كما أنه يصنع في البنكرياس، ذلك العضو الصغير المندس تحت المعدة. أما الدور الأشهر الذي يلعبه الأنسولين فهو تنظيم معدلات الجلوكوز في الدم، فحين نتناول طعامًا يزيد من معدلات الجلوكوز في الدم، يفرز البنكرياس الأنسولين، الذي بدوره "ينطلق" ويرافق الجلوكوز من الدم إلى أجزاء متنوعة من الجسم، مثل الدماغ والقلب والعضلات و الأنسجة الدهنية، ومع ذلك فإن دوره يتخطى كثيرًا تنظيم الجلوكوز في دمائنا، إذ إنه يؤثر على جميع خلايا الأنسجة في جسدنا! ونادرًا ما نسمع عن هذا فيما يتعلق بالهرمونات الأخرى؛ فعادة ما تؤثر على عضو واحد، أو ربما على القليل من الأعضاء. لكن ليس الأنسولين - فقدرته تؤثر على كل خلية.

يعتمد التأثير المحدد للأنسولين على الخلية. فعلى سبيل المثال، حيث يلتصق بخلية الكبد، تنتج هذه الخلية الدهون (من بين أمور أخرى)؛ وحين يلتصق بخلية عضلية، تفرز هذه الخلية بروتينات جديدة (من بين أمور أخرى). ومن الدماغ إلى أطراف الأصابع، فالأنسولين ينظم طريقة استخدام الخلية للطاقة، ويغير حجمها، ويؤثر على إفراز الهرمونات الأخرى، حتى إنه يحدد إذا ما كانت الخلايا حية أم ميتة. والأثر الشائع من بين جميع آثار الأنسولين هو قدرته على جعل الخلية تصنع مواد معقدة من مواد بسيطة، عملية يطلق عليها الابتناء، والأنسولين هرمون بنائي.



الدماغ: استخدام الجلوكوز لأجل توليد الطاقة وإنماء الخلايا العصبية.

الأذنان: استخدام الجلوكوز لأجل توليد الطاقة والسمع.

القلب: استخدام الطاقة، التحكم في حجمه، وتقليل ضغط الدم.

العضلات: توليد الطاقة، وإفراز البروتينات العضلية، والحجم.

الدهون: تحويل الجلوكوز إلى دهون، وتخزين الدهون، والنمو.

الكبد: تخزين الجلوكوز، وإفراز الدهون.

الخصيتان/المبيضان: إفراز الهرمونات الجنسية الطبيعية.

العظام: استخدام الطاقة، والنمو.

الأعصاب: استخدام الجلوكوز لأجل توليد الطاقة، النمو

الوظائف العديدة للأنسولين

من الواضح أن الأنسولين مهم - حين يؤدي وظيفته! لكن المشكلة، والمغزى من هذا الكتاب في الغالب، تكمن في الوقت الذي لا يؤدي فيه الأنسولين وظيفته بشكل سليم، وهي حالة تعرف باسم مقاومة الأنسولين.

تعريف مقاومة الأنسولين

التعريف الأبسط هو أن مقاومة الأنسولين عبارة عن استجابة ضعيفة لهرمون الأنسولين، فحين تتوقف الخلية ذاتها عن الاستجابة إلى الأنسولين، وهذا بسبب حالات متنوعة (سنتناولها لاحقًا)، تصبح مقاومة له، وفي النهاية بينما تصبح خلايا أكثر عبر الجسم مقاومة للأنسولين، يعتبر *الجسم* مقاومًا له.

وفي هذه الحالة، تحتاج خلايا محددة إلى كم أكثر من الطبيعي من الأنسولين لتحصل على الاستجابة ذاتها، كما كان الأمر من قبل؛ ولذلك فإن السمة الرئيسية لمقاومة الأنسولين هي أن مستويات الأنسولين في الدم تصبح أعلى مما كانت عليه، وغالبًا لا يؤدي الأنسولين وظيفته أيضًا.

”سكر الدم“ أم ”جلوكوز الدم“؟

إن مصطلح سكر الدم غامض ومحير، لكنه دقيق من الناحية الفنية؛ لأن كل الكربوهيدرات البسيطة تسمى ”سكريات“. غالبًا ما يعرف ”السكر“ باسم السكروز (أي سكر المائدة وشراب الذرة عالي الفركتوز)، وهو مركب مصنوع من اجتماع ذرات الجلوكوز والفركتوز، لكن هذا ليس السكر الذي نعنيه حين نتحدث عن ”سكر الدم“. فالمصطلح الأكثر دقة له هو الجلوكوز، وهو الشكل الثابت للكربوهيدرات التي نتناولها بمجرد أن تهضم.

وكما ذكر من قبل، فإن أحد الأدوار الرئيسية للأنسولين هو تنظيم الجلوكوز في دمائنا؛ ونظرًا لأن ارتفاع معدلات الجلوكوز بشكل مستمر هو أمر خطير، ويحتمل أن يكون مميتًا أيضًا، فإن أجسادنا تحتاج إلى الأنسولين لإطلاق الجلوكوز من الدم، وتقليل جلوكوز الدم بفاعلية ليعود إلى معدلاته الطبيعية. لكن ماذا عن السيطرة على الجلوكوز في وجود مقاومة للأنسولين؟ بينما تستقر مقاومة الأنسولين. تصبح هذه العملية معرضة للخطر، ما يمكن أن يؤدي إلى ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم. أو "فرط سكر الدم" - العلامة العامة على السكري، لكننا نستبق الأحداث: فقد تكون مقاومة الأنسولين موجودة قبل فترة طويلة من إصابة الشخص بالنوع الثاني من السكري. (لوصف الفرق بين النوع الأول والثاني من السكري، انظر القسم التالي).

ويعتبر الناس بشكل شبه دائم أن الأنسولين يأتي في السياق الذي يذكر فيه الجلوكوز، وهذا ليس منصفًا تمامًا بالنظر إلى مئات (بل آلاف) الأمور التي يفعلها الأنسولين عبر الجسم. مع ذلك، فإنه في الجسد الصحي، إذا كان معدل الجلوكوز في الدم طبيعيًّا، فإن معدل الأنسولين غالبًا سيكون طبيعيًّا أيضًا، ومع ذلك، فإنه مع مقاومة الأنسولين، تكون معدلات الأنسولين *أعلى* من المتوقع بالنسبة للجلوكوز. وفي "قصة" العلاقة بين مقاومة الأنسولين والسكري، كنا نتعامل مع الجلوكوز على أنه السمة الرئيسية، لكنه في الحقيقة أمر فرعي، وهذا لأن الجلوكوز هو المؤشر النمطي لتحليل الدم الذي نستخدمه لتشخيص ومراقبة السكري، لكننا يجب أن نهتم بحق بمعدلات الأنسولين أولًا.

إذن، لماذا الأولوية العكسية؟ حسنًا، يحتمل أننا نستطيع أن نلقي اللوم من الناحية التاريخيـة والعلميـة على الفكرة النمطيـة المركزة على الجلوكـوز للتعامل مع مقاومة الأنسولين، والنوع الثاني من السكري.

لماذا التركيز الشديد على الجلوكوز، وليس الأنسولين؟

تاريخيًّـا، نظرًا لأن مقاومة الأنسولين هي من مسببـات النوع الثاني من السكري، فقد أصبحت من ضمن مجموعة أعراض مرض السكري.

ويأتـي الدليل الموثـق الأول لهذه الأعراض من مصر القديمـة منذ أكثر من 3000 عـام عبـر ورقة بردي طبية تشير إلى أن الناس المصابيـن بمرض معين يمرون بحالة "تبـول متكـرر للغاية". وبعد فترة لاحقة، لاحظ الأطباء فـي الهند أن هناك أشخاصًا محددين يجـذب بولهم الحشرات مثل العسل. (في الحقيقـة، هذا العرض مشتق منه جزء من اسم المرض باللغـة الإنجليزية *diabetes mellitus*، فكلمة *mellitus* تعني باللغة اللاتينية حلوًا مثل العسل)

وبعـد مئـات مـن الأعوام، فـي اليونـان، أثار عرضـ البـول الزائد فكـرة تسميته بـ *diabete* وهـي كلمة تعني "التدفق"، وهـذا تأكيد آخر على الكـم الهائل من البول الـذي يخرجـه المرضى. كل هـذه الملاحظات صاحبها استنتاج واحـد فقط، وهو أنه فـي كل حال، كان يصاحب التبول الزائد، نقص في الوزن. في الحقيقة، ورغم أن هذه المعلومـة مسلية في الوقت الحالي، كانت النظريات الأوليـة تشير إلى أن اللحم يذوب ويتحول إلى بول.

كان هـؤلاء الأطبـاء الأوائل، ومن جـاءوا لاحقًا، يصفون النـوع الأول من السكري. وحتـى القـرن الخامس، لاحظ الأطباء الهنـود نوعين مختلفين من هـذا المرض، نوع يرتبـط بالسن المبكرة، ونقصـ الوزن (وهو ما يطلق عليه الأطبـاء المعاصرون النوع الأول)، ونـوع يأتـي مع تقدم السن ويصاحبه الوزن الزائـد (النوع الثاني). ومع ذلك، كلاهمـا يتميز بالبول الزائد المحمل بالجلوكوز. وفي غياب الأساليب الذكية، فإنه من المفهوم أن هذا قد أدى إلى تحديد المرض بالجلوكوز، الذي كان يسبب العرض الشائع والرئيسي والأكثر قابلية للمراقبة (البوال - المصطلح العلمي للتبول المفرط).

ومـع ذلك، فإننا فـي أثناء قيامنا بهذا، تجاهلنا النصـف الآخر والأهم للمشكلة - الأنسوليـن. وفي حين أن السكري من النوع الأول والثاني يشتركان في عرض الجلوكوز

المفرط، فإنهما يختلفان تمامًا حين يتعلق الأمر بالأنسولين، وفي حين أن النوع الأول من السكري يسببه وجود كمية قليلة للغاية (أو منعدمة) من الأنسولين، فإن النوع الثاني يسببه وجود كمية مفرطة من الأنسولين.

هذا "الأنسولين المفرط" هو مقاومة الأنسولين، وبسبب ارتباطها بالنوع الثاني من السكري، فقد ارتبطت بفكرة التركيز على الجلوكوز أيضًا.

سكري الشباب الناضجين: يبدو مثل النوع الأول لكنه ليس النوع الأول

هل تعاني النوع الأول من السكري؟ هل يعانيه شقيقك أو والدك أو عمتك أو عمك أو جدك؟ حتى إذا كنت ترى أن عامل الوراثة في عائلتك قوي للإصابة بالنوع الأول من السكري، فقد لا تكون مصابًا به على الإطلاق - بل في الواقع، هناك حالات قليلة نسبيًّا من هذا المرض يعتقد أنها موروثة جينيًّا. اطلب من طبيبك أن يختبر عينة من دمائك من أجل معرفة الأجسام المضادة لخلايا البيتا (مثل، ICA، 1A-2A، GADA ، وما إلى ذلك)، وهو تشخيص محدد للنوع الأول من السكري. إذا كان سلبيًّا، فربما تعاني مرض سكري الشباب الناضجين.

وعلى عكس النوع الأول من السكري، فإن مرض سكري الشباب الناضجين هو اضطراب جيني ذو نمط وراثي واضح نسبيًّا، حيث تتحور الجينات المسئولة عن إفراز الأنسولين ولا تؤدي وظائفها. الأمر المهم هو أنه بالتناقض مع النوع الأول الحقيقي من السكري، فإن مرض سكري الشباب الناضجين لا يسفر عنه فقدان خلايا البيتا الموجودة في البنكرياس والمفرزة للأنسولين. وفي مرض سكري الشباب الناضجين، تكون خلايا البيتا ككل متوافرة؛ لكنها لا تؤدي وظيفتها جيدًا فحسب.

ونظرًا لقلة الأنسولين، ستظهر على المريض بالفعل كل الأعراض ذاتها للنوع الأول من السكري، مثل فرط سكر الدم، ونقص الوزن، والبوال، والشعور بالدوار، والعطش والجوع. وبالرغم من أن الشخص المصاب بالنوع الأول من السكري لا بد من معالجته

بالأنسولين، فإن المريض المصاب بسكري الشباب الناضجين ـ بناءً على الجين الذي تحور ـ يمكن علاجه بعقار عن طريق الفم، وفي بعض الحالات، يعالج بتغيير أسلوب الحياة.
لذا فقد لا يتعلق تاريخ عائلتك للإصابة من النوع الأول من السكري، بالنوع الأول من السكري على أي حال.

لم يكن الأطباء الأوائل يستطيعون اللجوء إلى التكنولوجيا الحديثة وتقنيات الفحص؛ لذا فمن المتفهم أنهم ركَّزوا على ما يستطيعون مراقبته، لكن لِمَ الاستمرار في التركيز على الجلوكوز حتى عصرنا الحديث؟

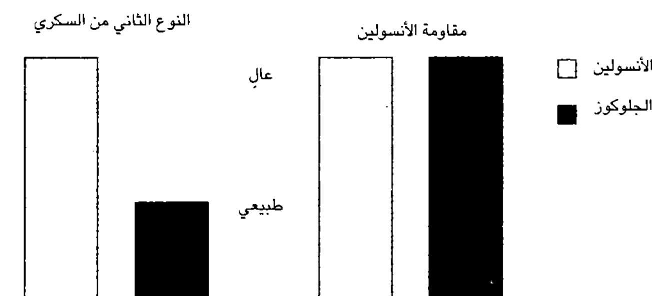
حسنًا، من الناحية العلمية، مازال الجلوكوز أكثر قابلية للقياس مقارنة بالأنسولين، فلقياس الأنسولين، نحتاج فقط إلى إنزيم بسيط على شريط أو إلى مقياس جلوكوز أولي، وهذه التقنية متوافرة منذ 100 عام. ومن الناحية الأخرى، نظرًا لبنيته وسماته الجزيئية، فإن الأنسولين أكثر صعوبة في القياس. ولم يكن هناك أي تحليل خاص به حتى أواخر خمسينيات القرن الماضي، وقد تطلب حينذاك التعامل مع مواد إشعاعية. (وقد أحدث هذا الاكتشاف ثورة كبيرة لدرجة أن الدكتورة روزالين يالو تلقت جائزة نوبل عليه!) والقياس أبسط الآن، لكن فحصه ليس بالسهل ولا بالرخيص للغاية.

لذا، رغم أننا نستطيع الآن قياس الأنسولين، فإن هذا التقدم جاء بعد فوات الأوان ـ فقد تشبثنا بفكرة أن السكري هو "مرض يتعلق بالجلوكوز"، وفي المقابل، طورنا وحدات قياسية طبية تشخيصية للمرض مبنية ككل على الجلوكوز. إذا أجريت بحثًا سريعًا على الإنترنت عن "الجلوكوز+ السكري"، فستبلغك العديد من النتائج الرئيسية على الفور بالوحدات القياسية الطبية المشتركة الخاصة بجلوكوز الدم لأجل النوع الأول والثاني من السكري. (الوحدات هي ذاتها بالفعل ـ 126 مللي جرام لكل ديسيلتر ـ وقد يكون هذا غريبًا بالنظر إلى كون المرضين مختلفين تمامًا. فرط الجلوكوز هو الأمر الذي يشترك فيه النوعان الأول والثاني من السكري؛ وبخلاف الجلوكوز، فهما مرضان مختلفان للغاية ذوا أعراض وعلاجات مختلفة للغاية). جرِّب البحث المشابه على الإنترنت عن الأنسولين، وستجد معلومات عديدة عن علاج الأنسولين، لكن لا شيء تقريبًا عن الوحدات القياسية الطبية لأنسولين *الدم* لعلاج السكري، وحتى كعالم

مختص يدرس هذه الحالة، فقد عانيت خلال إيجاد توافق للآراء بشأن وحدات قياس الأنسولين للسكري.

كل هذا مثير للاهتمام، لكنه لا يفسر سبب عدم تشخيص العديد من الناس المصابين بمقاومة الأنسولين. وعلى أية حال، إذا استطعنا تحديد النوع الثاني من السكري عن طريق معدلات الجلوكوز، فلِمَ لا نحدد مقاومة الأنسولين (التي يطلق عليها "مقدمات السكري"؟)؟ حسنًا، لقد فشلنا في تحديدها، لأن *مقاومة الأنسولين ليست بالضرورة أن تكون حالة فرط سكر الدم*. بتعبير آخر، يمكن للفرد أن يكون مصابًا بمقاومة الأنسولين، ويظل مستمتعًا بمعدلات سكر في الدم طبيعية للغاية. لكن أي الوحدات القياسية التي *لن تكون طبيعية* في حالة مقاومة الأنسولين؟ أنت محق - وحدات الأنسولين. إذا كنت مقاومًا للأنسولين، ستحظى بمعدلات أعلى من الطبيعي من هرمون الأنسولين، لكن بالطبع، المشكلة تكمن في إيجاد وحدة قياس متفق عليها لأنسولين الدم "المفرط"، وقياس الأنسولين في دمك سريريًّا؛ هذا ليس جزءًا من الفحوصات التقليدية التي يأمر بها أغلب الأطباء.

ولهذا السبب يمكننا أن نمر بموقف يصبح فيه الشخص أكثر مقاومة للأنسولين شيئًا فشيئًا، لكن الأنسولين لا يزال يؤدي وظيفته جيدًا بما يكفي لإبقاء الجلوكوز في الدم في معدله الطبيعي، ويمكن أن يتطور هذا على مدار أعوام، أو حتى عقود. ولكن لأننا ننظر بشكل تقليدي للجلوكوز على أنه المشكلة، فإننا لا ندرك وجود خطب حتى يكون الشخص مقاومًا للغاية للأنسولين؛ لدرجة أن الأنسولين لديه، مهما كان كم إفرازه، لم يعد يكفي لإبقاء السيطرة على الجلوكوز في دمه. وفي هذه المرحلة، التي ربما تكون بعد أعوام من بدء المشكلة، نلاحظ المرض.



وفي النهاية، من المؤسف أن التاريخ والعلم كان لهما مثل هذا التأثير، وأنا محبط للغاية أيضًا لأن هناك عددًا كبيرًا للغاية من الناس المصابين بمقاومة الأنسولين لم يتم تشخيصهم - فنحن ننظر للأمر بشكل خاطئ. ربما إذا كان الأنسولين جزيئًا أسهل في القياس، فلم نكن لندمج معًا النوعين الأول والثاني من السكري، ولربما أعددنا نظامًا لتشخيص المرض بشكل أبكر بكثير - كل هذا لأننا كنا سننظر إلى مؤشر أهم، الأنسولين. بعد كل هذه التفاصيل، ليس من المفاجئ أن يكون الأنسولين أفضل من الجلوكوز بكثير كمؤشر للنوع الثاني للسكري، فهو يتنبأ بالمشكلة قبل 20 عامًا[7].قبل المضي قدمًا، من المفيد أن أحدد نقطتين.

أولاً، وكما ذكرنا من قبل، تزيد مقاومة الأنسولين من خطورة النوع الثاني من السكري. وهذا صحيح، لكن هذه العلاقة تتطلب توضيحًا أكثر. فالنوع الثاني من السكري هو ذاته مقاومة الأنسولين، هذا لأن النوع الثاني من السكري هو مقاومة أنسولين تطورت لدرجة أن الجسم لم يستطع إبقاء معدلات الجلوكوز أدنى من المعدل القياسي المهمة طبيًّا، 126 ملليجرامًا لكل ديسيلتر. وقد علمنا هذا منذ حوالي 100 عام؛ فقد طرح العالم الألماني "فيلهلم فالتا" الفكرة لأول مرة عام 1931م [8]. بتعبير آخر، أي وقت تسمع فيه شخصًا يتحدث عن أضرار السكري، يمكنك أن تضع كلمة "مقاومة الأنسولين" محل كلمة السكري، فسيكون هذا أدق على الفور. على سبيل المثال، ليس لجارك أي تاريخ عائلي للإصابة بالسكري؛ ولكن لديه تاريخًا عائليًّا للإصابة بمقاومة الأنسولين.

ثانيًا، مقاومة الأنسولين هي حالة تتضمن فرط السكر في الدم، هذا يعني أن الشخص المصاب بمقاومة الأنسولين يعاني وجود معدل أكثر من الطبيعي للأنسولين في الدم. (وهذه النقطة المحددة ستصبح مهمة للغاية حين نناقش الآثار السيئة لكوننا في هذه الحالة لفترات طويلة).

وكتذكرة، لاحظ أن مقاومة الأنسولين في حد ذاتها لن تقتلك؛ بل هي وسيلة أكيدة يمكن أن تؤدي إلى قتلك بالتسبب في حالات أخرى مهددة للحياة، وهذا يعني أن الناس يمرون بمشكلات صحية متعددة وتبدو مختلفة، ويمكن تحسينها بمعالجة سبب جذري واحد.

بالفعل، مقاومة الأنسولين لها يد في التسبب بالعديد من الأمراض المزمنة الخطيرة، بما فيها مشكلات الرأس والقلب والأوعية الدموية والأعضاء التناسلية

وأكثر، وهي أكثر بكثير من كونها مجرد أمر مزعج، حين تترك دون علاج، فهي حالة خطيرة. يموت أغلب الناس المصابين بمقاومة الأنسولين من مرض القلب والمضاعفات القلبية الوعائية الأخرى؛ وآخرون يصابون بمرض ألزهايمر أو سرطان الثدي أو البروستاتا، أو بأي عدد من الأمراض المميتة الأخرى.

إن فهم الطريقة التي تسبب بها مقاومة الأنسولين هذه الاضطرابات أمر أساسي لتقدير أهمية الأنسولين بالنسبة لصحتنا؛ ولهذا السبب سنتناول في الفصول التالية طريقة عمل الأنسولين عبر الجسم، وكيف تسبب مقاومة الأنسولين هذه الحالات الأخرى. استعد - إنها رحلة شاقة.

الفصل الثاني

صحة القلب

مرض القلب هو السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم؛ إذ يشكل ما يتجاوز الـ30% من الوفيات المرتبطة بالمرض؛ نظرًا لطبيعة مرض القلب وكونه قاتلًا جدًا. جرت نقاشات كثيرة حول أسباب مرض القلب. تتضمن الأسباب الشائعة لمرض القلب السجائر، وشرب الكحوليات، والكوليسترول الغذائي، وعدم ممارسة الرياضة. ودهون البطن الزائدة على الحد، لكن ليس هناك تركيز كافٍ على متلازمة مقاومة الأنسولين. تعرف بعض الدوائر الطبية متلازمة مقاومة الأنسولين بأنها أحد أسباب مرض القلب، لكن الحقيقة أكثر مأساوية. فمتلازمة مقاومة الأنسولين هي السبب الرئيسي - مقاومة الأنسولين واضطرابات القلب والأوعية الدموية يتلازمان تقريبًا. صرح الدكتور والعالم البارز "جوزيف كرافت"، الذي كرَّس حياته المهنية المثمرة لفهم متلازمة مقاومة الأنسولين، على وجه التحديد: "هؤلاء المصابون بمرض القلب والأوعية الدموية الذين لم يشخصوا بالسكري (أي متلازمة مقاومة الأنسولين) لم يشخصوا ببساطة"[1]. ولكن كليهما لا ينفصل عن الآخر[2]. لا شك في أن الصلة بينهما وثيقة جدًّا لدرجة، أن هناك دوريات شهرية كاملة في الطب الحيوي مخصصة لهذا الموضوع.

إذن، عندمـا نقول "مرضـ القلب"، لا نعني مرضًا واحـدًا بالتحديد؛ مرض القلب واضطرابـات القلب والأوعية الدمويـة هما مصطلحان جامعان لحـالات مختلفة تؤثر علـى القلب والأوعيـة الدموية. بالتالي قد يعني "مرض القلـب" ارتفاع ضغط الدم، أو تضخـم عضلة القلب، أو لويحات الأوعية الدموية، أو أي حالة أخرى. سنستكشف عدة أمراض منها هنا.

ارتفاع ضغط الدم

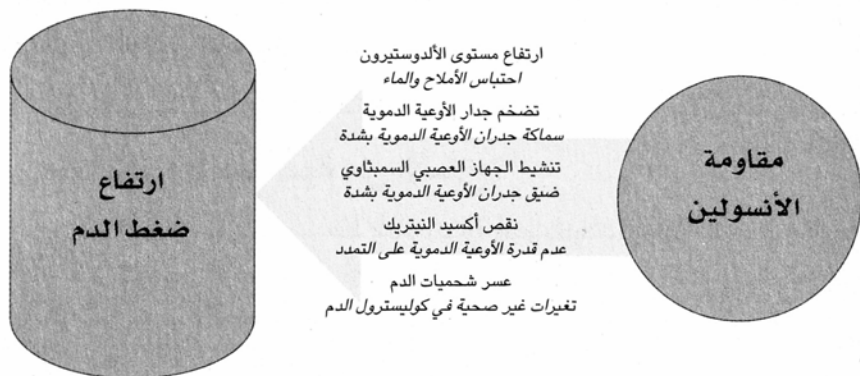
ارتفاع ضغط الدم الشديد يزيد بشكل كبير من احتمالية الإصابة بمرض القلب. فعندما يرتفـع ضغط الأوعية الدموية لديك، يضطر قلبك لبذل جهد أكبر لتوزيع الدم بالشكل الكافي في أنحاء جسمك وأنسجتك بالكامل، ولا يمكن للقلب تحمل هذا الضغط لفترة طويلة؛ وإذا لم يعالج قد يؤدي ذلك في النهاية إلى قصور القلب.

لا جـدال في أن متلازمة مقاومة الأنسولين، وارتفاع ضغط الدم مرتبطان. فعندما يعاني المرضى كليهما باستمرار، فهذا يدل على الصلة الوثيقة بينهما، وكل من يعانون ارتفـاع ضغط الـدم يعانون مقاومة الأنسولين تقريبًا[3]. هـذا ليس جديدًا على العاملين فـي القطـاع الطبي، لكن الجديد هـو أن ارتفاع ضغط الدم، ومقاومـة الأنسولين ليسا مرتبطيـن فحسب؛ فـي الواقع، نحن استنتجنا أن متلازمة مقاومـة الأنسولين وارتفاع مستوى الأنسولين في الدم سببان مباشران لارتفاع ضغط الدم.

لعلـك تتذكر سبـب الأهمية الشديدة لهـذه المسألة، وهـو أن الغالبية العظمى من مرضـى متلازمة مقاومة الأنسوليـن لا يعرفون أنهم مصابون بهـا. بالنسبة للشخص الذي شُخصت حالته بارتفاع ضغط الدم، قد يكون هذا أول دليل على إصابته بمتلازمة مقاومة الأنسولين.

مـع ذلك، إذا شُخصت حالتـك بارتفاع ضغط الدم، لا يزال هنـاك بصيص أمل. فصحيح أن الصلة بين متلازمة مقاومة الأنسولين وارتفاع ضغط الدم وثيقة، لكن هذا يعنـي أيضًا أنه عندما تتحسن متلازمة مقاومة الأنسولين، يلاحظ المرضى بوجه عام تحسنًا سريعًا في ضغط الدم لديهم.

وبمـرور السنـوات، توصلنا لفهـم كيفية عمل متلازمـة مقاومـة الأنسولين وفرط أنسولين الدم بشكل مشترك لزيادة ضغط الدم بشكل مزمن. **دعونا نلقِ نظرة أقرب**[4].



كيف ترفع متلازمة مقاومة الأنسولين ضغط الدم؟

احتباس الأملاح والماء

إحدى الطرق التي يرفع بها الأنسولين ضغط الدم هي من خلال تأثيراته على هرمون الألدوستيرون. على الرغم من قلة النقاش حوله، يؤدي هرمون الألدوستيرون دورًا مهمًا في صحة القلب؛ حيث يُفرز هرمون الألدوستيرون من الغدد الكظرية، التي تقع فوق الكليتين، ويساعد في الحفاظ على توازن الأملاح والماء في جسمك. الصوديوم والكلوريد، جزئي الملح، هي من الشوارد الضرورية التي تمكن كل خلايا أجسامنا من العمل بشكل سليم، ويشير هرمون الألدوستيرون للكليتين بالاحتفاظ بالصوديوم وإعادة امتصاصه في الدم كيلا يخرج عن طريق البول. وبالتالي، إذا أفرزت الغدد الكظرية لديك كمية أكبر من هرمون الألدوستيرون في الدم، فسيحتفظ جسمك بكمية أكبر من الصوديوم، وأينما يوجد الصوديوم، يوجد الماء أيضًا. وهذا يزيد من كمية الماء في الدم، ويرفع حجم الدم، ويرفع الضغط أيضًا.

عادة ما يرفع الأنسولين مستوى الألدوستيرون في الجسم؛ لذلك إذا ارتفع مستوى الأنسولين لديك، في أثناء مقاومة الأنسولين، يكون تأثيره على هرمون الألدوستيرون لديك غير عادي عادة ... ومن ثم، فإنه يرفع حجم الدم، ويحتمل أن يرفع ضغط الدم. وهذا يدل على الصلة الوثيقة بين متلازمة مقاومة الأنسولين وارتفاع ضغط الدم. (كما يوضح لماذا ترفع الكربوهيدرات - التي ترفع مستوى الأنسولين أكثر من

المغذيات الأخرى - ضغط الدم[5]، بينما ينعدم تأثير الدهون الغذائية[6] - وسنشرح العناصر الغذائية بالتفصيل في الجزء الثاني).

ماذا تعني الحساسية من الأملاح؟

يصاب البعض بارتفاع ضغط الدم نتيجة الاستهلاك الزائد للأملاح، لكن يمكن للبعض الآخر تناول كميات كبيرة من الأملاح دون الإصابة بارتفاع ضغط الدم. فالمصابون بارتفاع ضغط الدم نتيجة استهلاك الأملاح يعرفون باسم "المصابين بارتفاع ضغط الدم بسبب الحساسية من الأملاح".

إذا تناولنا الأملاح، وكان وضعنا صحيًا، يستشعر الجسم الأملاح الزائدة و"يعطل نشاط هرمون الألدوستيرون" كي تفرز الكليتان الأملاح والماء؛ وهذا يضمن بقاء مستوى ضغط الدم في الحدود الطبيعية؛ لكن إذا كنا مصابين بمتلازمة مقاومة الأنسولين، يرفع الجسم مستوى هرمون الألدوستيرون بشكل غير طبيعي. فعندما يأكل المصاب بمتلازمة مقاومة الأنسولين الأملاح، تخالف الكليتان الفسيولوجيا الطبيعية بالاحتفاظ بالأملاح بدلًا من إفرازها مع الماء. وبمرور الوقت، يؤدي هذا إلى تراكم الماء في الجسم، والذي يزيد من كمية الدم ويرفع ضغط الدم[7].

الأوعية الدموية الأكثر سماكة

من الطرق الأخرى التي يؤدي بها مستوى الأنسولين المرتفع إلى ارتفاع ضغط الدم هي تضخم جدران الأوعية الدموية.

تمتلك الأوعية عدة طبقات، والطبقة الأعمق منها مبطنة بخلايا تعرف باسم "الخلايا البطانية"، أو "البطانة الغشائية". تذكَّر أن الأنسولين هرمون بنائي - وهو يشير للخلايا بالأساس بالنمو بما في ذلك الخلايا البطانية، وهذا رد فعل صحي وطبيعي، لكن عندما يتدفق الأنسولين الزائد على الحد عبر الدم، تكون الإشارة أقوى من المعتاد. وعندما تنمو خلايا جدار الأوعية الدموية، تصبح البطانة الغشائية سميكة، وتبدأ الأوعية الدموية تضيق.

تخيل خرطـوم مياه الحديقة يصبح سميكًا بينما يتدفق الماء عبره: عندما يضغط غشاء الخرطوم على الماء المتدفق، سيرتفع الضغط داخل الخرطوم، وهذا ما يحدث بالضبـط في الأوعية الدموية عندما يحفـز الأنسولين الزائد على الحد النمو البطاني الوعائي بشدة.

عدم قدرة الأوعية الدموية على التمدد

تخيل مجـددًا خرطوم مياه الحديقة الذي تجري فيه المياه - إذا جعلنا خرطوم المياه أكبـر حجمًا (وليس أطول)، ستتدفق المياه ببـطء أكبر وبضغط أقل؛ وبدلًا من اندفاع الميـاه، فإنهـا ستتقاطر. أكسيد النيتريك هـو موسع فعال للأوعيـة الدموية، ما يعني أنـه يوسـع قطر الوعاء الدمـوي. تنتج الخلايـا البطانية أكسيد النيتريـك، ما يساعد الطبقـة العضليـة على الاسترخاء، ومن ثـم زيادة حجم الأوعيـة، فعندما يتوسع قطر الوعـاء، يخف الضغـط بداخله تمامًا مثل الخرطوم، ومع الجسـم، يكون تأثير تخفيف الضغـط هـذا سريعًا وقويًا جدًّا لدرجة أننـا كثيرًا ما نستخدم أكسيـد النيتريك، على شـكل نيتروجليسرين فموي، لمنـع أو تخفيف أثر ألم الصدر بتوسيـع الأوعية الدموية فـي القلـب بسرعة لزيادة تدفق الدم، وفي الواقع، أظهر أكسيد النيتريك أنه مهم جدًا لصحـة القلب والأوعية الدموية لدرجـة أن العلماء الذين اختبروا وظيفته حصلوا على جائزة نوبل.

ينشـط الأنسوليـن إنتـاج أكسيـد النيتريك في الخلايـا البطانيـة. فعندما يتدفق الأنسوليـن عبر مجموعة من الأوعية الدموية، فإنه يشير لتلك الخلايا البطانية بإنتاج أكسيد النيتريك، ما يؤدي إلى تمدد الأوعية الدموية، وزيادة تدفق الدم لهذه المنطقة[8]. قد تكون هذه هي إحدى الطرق التي يوجه بها الأنسولين تدفق المغذيات، واستخدامها بواسطـة الأنسجـة المختلفة. على سبيل المثال، بزيادة تدفـق الدم للعضلات، يساعد الأنسولين هذه العضلات على الحصول على كمية أكبر من المغذيات والأكسجين.

وخلافًـا لمشكلات القلـب والأوعية الدموية السابقة التـي ناقشناها، والتي تناولت فرط نشاط هرمون الألدوستيرون والنمو البطاني الزائد مع مقاومة الأنسولين (بسبب فـرط أنسولين الـدم)، فإن المشكلة مع أكسيـد النيتريك ومقاومـة الأنسولين هي أن الأنسوليـن يصبح أقل قـدرة على تحفيز إنتاج أكسيد النيتريـك في الخلايا البطانية. ومـع هـذا الوضع، تصبح الخلايا البطانيـة أقل استجابة لقـدرة الأنسولين على زيادة

إنتاج أكسيد النيتريك، ومن ثم يبدأ تأثير الأنسولين يقل، ويظل ضغط الدم مرتفعًا بعد أن كان يوسع حجم الوعاء الدموي ويخفف ضغط الدم في السابق.

أوعية دموية ضيقة

ينظم الجهاز العصبي السمبثاوي الأفعال اللاإرادية لأجسامنا، بما في ذلك معدل ضربات القلب وقوة انقباض عضلة القلب، وحجم الأوعية الدموية، والغدد العرقية، وأشياء أخرى كثيرة. فعادة ما يشار إلى الجهاز العصبي السمبثاوي باسم "استجابة الكر والفر"؛ لأن أحداثه تدفع الجسم للحركة - و"ينشطنا" من أجل الوصول لأفضل أداء بدني ممكن، وجزء من استجابة الكر والفر هذه زيادة ضغط الدم. فكثيرًا ما ننظر إلى ارتفاع ضغط الدم على أنه شيء ضار، لكن عندما تظهر استجابة الكر أو الفر من أجل بقائك حيًّا، يكون ارتفاع ضغط الدم مفيدًا للغاية لأنه يمكن أن يزيد من وصول الدم (بكل ما يحتويه من مغذيات وأكسجين) للأنسجة المختلفة في الجسم، خاصة عضلاتنا.

ومن المثير للاهتمام أن الأنسولين ينشط استجابة الكر والفر، وإن كان بشكل غير محسوس، حتى في غياب التهديد المحتمل، لكن عندما يرتفع مستوى الأنسولين في جسمك بشدة بسبب المقاومة، تنشط هذه الاستجابة بقوة - وينشط جهازنا العصبي استجابة الكر والفر بقدر كبير؛ لدرجة أننا نختبر زيادة في ضغط الدم، والتي تدوم ما دام مستوى الأنسولين في الجسم مرتفعًا.

تغيرات غير صحية في شحميات الدم

الشحميات هي دهون أو مواد شبيهة بالدهون موجودة في دمنا وأنسجتنا؛ حيث يخزن جسمك الدهون لاستهلاك الطاقة في المستقبل، وعندما يحتاج الجسم للطاقة، يمكنه أن يقسم الشحميات إلى أحماض دهنية ويحرقها مثل الجلوكوز. فعسر شحميات الدم يعني ببساطة وجود كمية غير عادية من الشحميات في دمك. وعادة، ما تُعرف هذه الحالة بوجود كمية كبيرة جدًّا من الشحميات، لكنها يمكن أن تشير أيضًا إلى أن المستويات المعتادة من الشحميات المختلفة خرجت عن السيطرة.

والأنــواع الأساسية للشحميات هــي الدهون الثلاثية، والبروتيــن الدهني منخفض الكثافة، والبروتين الدهني عالي الكثافة. وفي معظم الأحيان، يركز الأطباء على نوعي الكوليستــرول، والاعتقاد السائد بأن البروتين الدهني منخفض الكثافة هو الضار، كما تشيــر مصادر كثيرة إلى البروتيــن الدهني عالي الكثافة باسم الكوليسترول "النافع"، والبروتيــن الدهنــي منخفض الكثافة باســم الكوليسترول "الضــار". وعلى الرغم من وجــود بيانــات تدعم هذا الاستنتاج[9]، تشيــر دراسات تفوق الحصــر إلى عكس ذلك[10]؛ وهنــاك أدلــة ثابتة قليلة جــدًا لدعم النظرية القائلــة بأن البروتيــن الدهني منخفض الكثافـة قاتل مثلما كنــا نعتقد، وهذا التناقض قد يتعلق بكيفية قياس البروتين الدهني منخفض الكثافة.

علــى الرغم من تسميتــه بـ"البروتين الدهني منخفض الكثافة"، فإنه يأتي بأحجام وكثافات مختلفة. قياس البروتين الدهني منخفض الكثافة يزداد سهولة يومًا بعد يوم. وقد عرفنا لعقود أن تشخيصنا للبروتين الدهني منخفض الكثافة أهم في توقع الإصابة بمرض القلب عنــد تصنيفه حسب الحجــم والكثافة، والــذي نشير إليــه بـ"النمط". وهنــاك نمطــان يطلــق عليهمــا نمــط (أ) و(ب)، واللــذان يمثــلان طرفــي السلسلة: يشيــر النمط (أ) إلى جــزيء البروتين الدهنــي منخفض الكثافــة ذي الحجم الأكبر والكثافــة الأقــل، ويشير النمــط (ب) إلى جــزيء البروتين الدهنــي منخفض الكثافة ذي الحجــم الأصغــر والكثافــة الأكبــر، ولكي يسبب ناقــل الكوليستــرول مرضًا. يجب أن ينتقــل مــن الدم إلــى جدار الوعــاء الدمــوي؛ ويمكننــا إدراك أن البروتين الدهني الأصغــر حجمًــا والأكثر كثافة سيفعل ذلــك بسهولة أكبر من البروتيــن الدهني الأكبر حجمًا والأقل كثافة.

إذا لــم يبدُ هذا منطقيًّــا، دعونا نستخدم تشبيهًا. تخيل أنــك تقف على جسر فوق نهــر، وتحمــل في يــدك اليسرى كرة شاطــئ (النمط "أ" البروتيــن الدهني منخفض الكثافــة ذو الحجــم الأكبر والكثافة الأقــل)؛ بينما تحمل في يــدك اليمنى كرة جولف (النمــط "ب" البروتين الدهني منخفض الكثافة ذو الحجم الأصغر والكثافة الأكبر). بعــد أن تُسقــط الكرتين في الماء، ماذا سيحدث؟ ستطفو كــرة الشاطئ القابلة للطفو والأقــل كثافة على طول النهــر، بينما ستغوص كرة الجولف غيــر القابلة للطفو والأكثر كثافة إلى الأسفل (وهو ما يعرفه أي لاعب جولف جيدًا)، وتتحرك في قاع النهر. نمطا (أ) و(ب) من البروتين الدهني منخفض الكثافة يعملان بطريقة مشابهة في أوعيتك

الدموية، ويميل النمط (أ) من البروتين الدهني منخفض الكثافة إلى الطفو، والتفاعل مـع جدار الوعاء الدموي بوتيـرة أقل من النمط (ب) مـن البروتين الدهني منخفض الكثافـة. والأهم من ذلك، يمكن أن تقل دهون وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافـة تدريجيًّا عندما تصطدم بجدار الوعاء الدمـوي. وبالتالي، ليس من المفاجئ أن الأشخاص الذين لديهم النمـط (ب) من البروتين الدهنـي منخفض الكثافة ذي الحجـم الأصغـر والكثافة الأكبـر أكثر عرضـة لمواجهة مشكلات في القلـب والأوعية الدمويـة مقارنـة بالأشخاص الذين لديهم النمط (أ) مـن البروتين الدهني منخفض الكثافـة ذي الحجم الأكبـر والكثافة الأقل[11]. عند هذه النقطـة، تحديد حجم البروتين الدهنـي منخفض الكثافة لا يزال جزءًا غيـر شائع من اختبارات الـدم المعتادة. إذا خضعـت لاختبـار الكوليسترول مؤخـرًا، قد تتذكر أن تحليل الدهـون ذكر فقط الأنواع الأساسية للشحميات: الدهون الثلاثية، والبروتين الدهني منخفض الكثافة، والبروتين الدهنـي عالي الكثافة. لكن من المثير للاهتمام أننا يمكن أن نستخدم رقمين من هذه الأرقـام كمؤشـر عالي الدقـة لحجم البروتين الدهنـي منخفض الكثافـة - وهو بديل "أرخـص" إن شئـت. بقسمـة مستوى الدهـون الثلاثيـة (بالميلليجـرام لـكل ديسيلتـر) على البروتين الدهنـي عالي الكثافـة (بالميلليجرام لـكل ديسيلتر؛ ونسبة البروتيـن الدهنـي عالـي الكثافة إلـى الدهـون الثلاثيـة)، نحصل على نسبـة دقيقة بشـكل مدهش في تحديد حجم البروتيـن الدهني منخفض الكثافة. وكلما قلت النسبة (مثـل ~≤2.0)، زاد انتشـار وحجـم جزيئـات البروتيـن الدهني منخفـض الكثافة والقابـل للطفو؛ وهذا يعنـي هيمنة النمط (أ) من البروتيـن الدهني منخفض الكثافة ذي الحجـم الأكبـر، لكـن عندمـا ترتفـع النسبـة (~≤2.0)، يزيد انتشـار جزيئات البروتيـن الدهني منخفض الكثافة ذات الحجـم الأصغر والكثافة الأكبر[12]. كل اختبار دم تقريبـًا سيتضمـن الدهون الثلاثيـة والبروتين الدهني عالـي الكثافة، وهو ما يعني أننـا يمكن أن نحصل على فكرة عن نمط البروتين الدهني منخفض الكثافة لدينا دون الحاجة لاختبار متخصص.

نسبة منخفضة من الدهون الثلاثية إلى البروتين الدهني عالي الكثافة

نسبة مرتفعة من الدهون الثلاثية إلى البروتين الدهني عالي الكثافة

البروتين الدهني عالي الكثافة

الدهون الثلاثية

النمط (أ)
نمو أقل للويحات تصلب الشرايين

النمط (ب)
تعزيز أكبر للويحات تصلب الشرايين

لكن ما علاقة كل ذلك بمتلازمة مقاومة الأنسولين؟ يعزز الأنسولين إنتاج النمط (ب) من البروتين الدهني منخفض الكثافة من الكبد بشكل انتقائي (وهو المكان الذي يُصنع فيه الكوليسترول في الجسم). عندما ترتفع مستويات الأنسولين باطراد مع زيادة مقاومة الأنسولين لدى الشخص، يحصل الكبد على إشارة بتحويل حالة الشخص إلى النمط (ب) من البروتين الدهني منخفض الكثافة[13]. ببساطة شديدة، يُعتقد أن العلاقة بين عسر شحميات الدم وارتفاع ضغط الدم سببها تراكم الدهون في جدران الوعاء الدموي والنمو المحتمل للويحة تصلب الشرايين، وتخفيض قطر الوعاء الدموي. (العملية الفعلية أعقد كما سنرى في الجزء التالي).

الستاتينات

الستاتينات هي أحد أكثر الأدوية استخدامًا؛ حيث تستخدم لتخفيض مستويات الكوليسترول، ما يقلل من خطر الإصابة بمرض القلب. وبالنسبة للأشخاص الذين لديهم خلل جيني معروف يرفع الكوليسترول لمستويات عالية جدًا (مثل فرط كوليسترول الدم العائلي)، قد يكون هذاهو الوضع[14].

لكن بالنسبة للأشخاص غير المصابين بمرض القلب، والذين لم يتعرضوا لأزمة قلبية من قبل، ولا يزالون معرضين بشدة لخطر الإصابة بمرض القلب بناءً على تحليل الدهون في الدم، مثل مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة، لا تقدم الستاتينات أي فائدة تذكر[15]، ربما لأن الستاتينات تزيد من نسبة جزيء البروتين الدهني منخفض الكثافة ذي الحجم الأصغر، والكثافة الأكبر إلى جزيء البروتين الدهني منخفض الكثافة ذي الحجم الأكبر والكثافة الأقل[16]. بصرف النظر عن تأثير الستاتينات على الكوليسترول، فللستاتينات آثار جانبية متصلة بمقاومة الأنسولين: النساء اللواتي يصلن لمرحلة انقطاع الطمث، واللواتي يتناولن الستاتينات قد يزيد من خطورة تعرضهن للإصابة بالنوع الثاني من مرض السكري بنسبة تصل إلى 50% [17]. أصبح لدينا اليوم صورة أوضح عن الكيفية التي تسبب بها الستاتينات متلازمة مقاومة الأنسولين. في حين أن بعضًا من آثار الستاتينات تضر بالأنسجة العضلية[18]، فإنها تعوق أيضًا استجابة الخلية للأنسولين وتعزز إفراز الهرمونات التي ترفع مستوى الجلوكوز في الدم (ما يضاعف من جهد الأنسولين لتخفيض مستوى الجلوكوز في الدم) [19].

تصلب الشرايين

تصلب الشرايين هو أهم عملية في الإصابة بمرض القلب[20]. فخوفنا الشديد من الكوليسترول نابع من النظرية القائلة بأنه يؤدي إلى تصلب الشرايين، وهي عملية تتصلب فيها الأوعية الدموية وتضيق (كما ذُكر للتو[21]) لكن دعونا ننظر إلى هذه العملية بإمعان.

كما هو موضح في الجزء الأخير، من أجل أن يسبب الكوليسترول مرضًا، فإنه يجب أن يمر عبر جدار الوعاء الدموي، لكن الكوليسترول الذي يترسب في البطانة الغشائية لا يسبب المرض بحد ذاته. فعندما يترسب الكوليسترول إلى البطانة الغشائية، يكون الكوليسترول والدهون حميدين - ولا يثيران أي استجابة سلبية. ولا شك في أن الخلايا التي تبطن الأوعية الدموية، مثل كل الخلايا الأخرى في الجسم، تحتاج إلى

الكوليسترول والدهـون للإبقاء على وظيفتها الصحية! لكن الدهون قد لا تكون حميدة لفترة طويلة، ويحدث لدى بعض الأشخاص شيء يجعل الكوليسترول والدهون خبيثين.

يحدث هـذا التحول عندما تتأكسد الدهون و/أو الكوليسترول، وهذا يحدث عندما يكـون مستوى الإجهـاد التأكسدي مرتفعًا. وما إن يحدث ذلـك، تبتلع الخلايا البيضاء المسمـاة الخلايا البلعمية الكبيرة الدهن المؤكسـد لمنعه من أكسدة الأجزاء الأخرى مـن الخلايا. (الخلية البلعمية الكبيرة تعني باليونانية "الخلايا الأكولة الكبيرة"، ومن الجديـر النظر إلى طريقة عمل هـذه الخلايا: فهي تبتلع وتهضـم مسببات الأمراض، والمـواد الغريبة، والبقايـا الخلوية. وبمرور الوقـت، ستُحمل الخليـة البلعمية الكبيرة بالدهـن أو الكوليسترول المؤكسد؛ وتعرف الخلية المشبعة بالدهن بـ"الخلية الرغوية" نتيجة شكلها الرغوي تحت المجهر، وتطلب هذه الخلية الرغوية المساعدة عبر إفراز البروتينات للإشارة للمزيد من الخلايا البلعمية الكبيرة بالمجيء للمنطقة (المعروفة باسـم الاستجابـة الالتهابية). تصبح الخلايـا البلعمية الجديدة خلايـا رغوية بمرور الوقـت، ما يزيـد المشكلة سوءًا. وفي النهاية، يشكل هـذا المزيج من الخلايا الرغوية والدهون أساس لويحات تصلب الشرايين.

ومـع خطر تفاقم المشكلـة، وبقدر ما كان التركيز علـى الكوليسترول، فمن الأصح (والمنصـف) أن يتضمـن السبب الدهـون الأخرى غير دهـون الكوليسترول. فالدهن المتعـدد غير المشبع، المسمـى حمض اللينوليك (المنتشر في زيوت البذور، مثل زيت فـول الصويا) هو الدهـن المؤكسد الأكثـر جاهزية - ويحتمل أن يكـون أحد مسببات الكوليستـرول[22]. فـي الواقع، عندمـا يتأكسـد الكوليسترول، يرجع هذا عـادة إلى كون حمضـ اللينوليك مُحاطًـا بجزيء الكوليستـرول -[23] كما لـو أن الكوليسترول الطبيعي لدينـا مجبر على حمل الطفـل المشاكس - حمض اللينوليـك المؤكسد - على ظهره، ومع ذلك، فإن الأنسولين يكون وثيق الصلة بالكوليسترول.

متلازمـة مقاومـة الأنسولين من عوامـل الخطـر الأساسية لتصلـب الشرايين[24]. يحتمل أن ينتج هذا عـن تحفيز مقاومة الأنسولين للمتغيرين الأساسيين اللذين يعتقد أنهمـا يسببـان المرض. سبـق أن ناقشنـا أحد المتغيـرات: دور الأنسوليـن في زيادة النمـط (ب) مـن البروتين الدهنـي منخفض الكثافـة، حيث يمكن للنمـط (ب) من البروتيـن الدهني منخفض الكثافة أن يحمل الدهون المسببة للكوليسترول مثل حمض اللينوليك. والمتغير الثاني هو الإجهاد التأكسدي. ويبدو أن متلازمة مقاومة الأنسولين

ترفـع مستوى الإجهاد التأكسـدي[25]؛ وسنرى لاحقًا أنها تنطبق فـي كلتا الحالتين، وأن الإجهاد التأكسدي يرفع مقاومة الأنسولين أيضًا.

الالتهاب

علامـات الالتهـاب المتعـددة، خاصة البروتيـن المتفاعـل C المعروف جـدًّا، تحدد اضطرابـات القلـب والأوعية الدموية بدقة أكبر من مستويـات الكوليسترول[26]. اللافت للنظـر هو أنه بينما يثيـر الأنسولين أعراضًا مضادة للالتهاب لدى الشخص الحساس للأنسوليـن (الذي لديه مستويات طبيعيـة من الأنسولين)،[27] فإنه ينشط الالتهاب لدى الأشخاص المقاومين للأنسولين (الذين لديهم مستويـات مرتفعة من الأنسولين)[28]. هـذه المسألة بالغة الأهميـة. فتضمين مقاومة الأنسولين كسبـب من أسباب الالتهاب يجعلهـا السبب الرئيسـي لمرض القلب - إنهـا تشن حربًا على الأوعيـة الدموية بفعل كل شـيء لتعزيز تصلب الشرايين. أولاً، ترفع متلازمة مقاومة الأنسولين ضغط الدم، وتزيد من احتمالية تضرر الوعاء الدموي. وثانيًا، تزيد متلازمة مقاومة الأنسولين من ترسـب الدهون في جدران الأوعية الدمويـة. وأخيرًا، تزيد متلازمة مقاومة الأنسولين الالتهـاب، وتعـزز التسرب المستمر للوعـاء الدموي بالخلايا البلعميـة الكبيرة، والتي تصبح مشبعة بالدهون المؤكسدة، وتتغير لتأخذ شكل الخلايا الرغوية. وإجمالًا، تؤدي هذه الحالات التي تثير متلازمة مقاومة الأنسولين كل واحدة منها على حدة إلى تشكيل لويحـات تصلـب الشرايين. ومن هـذا المنطلق، لا عجب أن الأنسوليـن يمكن أن يعزز بشكل مباشر تشكيل الخلية الرغوية في الأوعية الدموية[29].

اعتلال عضلة القلب

إحـدى الفئات المنفصلة لاضطرابات القلب والأوعية الدموية التي تشمل عضلة القلب علـى وجه التحديد، وفي حالة اعتـلال عضلة القلب، تصبح عضلاته عاجزة عن توليد قوة كافية لضخ الدم عبر الأوعية التي تفوق الحصر في الجسم، وهنـاك أنواع متعددة لاعتـلال عضلة القلب، لكنهـا تصنف عمومًا حسب التغييـرات البنيوية في القلب، بما في ذلك:

- اعتلال عضلة القلب التوسعي، والذي "يتمدد" فيه القلب.

- اعتــلال عضلة القلب التضخمي، والذي تصبح فيــه عضلة القلب متضخمة، وتمنع امتلاء القلب بالدم بدرجة كافية.
- اعتلال عضلة القلب المقيد، والذي تصبح فيه عضلة القلب مشوهة ومتصلبة.

إجمــالاً، يشار إلى اعتلالات عضلة القلــب هذه أحيانًا بـ"فشل القلب اللا إقفاري"، بمعنى أنها ليست نقصاً في تدفق الدم (مثل تصلب الشرايين أو النوبة القلبية) يجعل القلب يفشل.

من بين الأنواع الثلاثة الرئيسية، ارتبطت متلازمة مقاومة الأنسولين بشدة باعتلال عضلــة القلب التوسعــي[30]. تعتمد خلايا عضلة القلب على الجلوكــوز كغذائها الرئيسي، ومــع اعتلال عضلة القلــب التوسعي، تتمدد عضلــة القلب، بمعنى أنهــا تتوسع وتصبح أرفع، ومع استمرار هذا الوضع، لا تنقبض عضلة القلب بشكل طبيعي، وتعجز عن ضخ الــدم بشكل جيد؛ وتقول النظريــة إنه مع استمرار هذا الاعتــلال، يزيد اعتماد عضلة القلــب على الجلوكوز لتواصل عملها؛ غير أن متلازمــة مقاومة الأنسولين تُشكل خطرًا علــى قدرة القلب على استهلاك الجلوكوز واستخدامــه؛ وبسبب هذا التغيير في عضلة القلــب، يبدأ القلب يعاني نقصًا نسبيًّا في الطاقــة والمغذيات[31]. وعلى الرغم من عدم وجود أدلة كافية تربط بين متلازمة مقاومة الأنسولين واعتلال عضلة القلب التوسعي. تشيــر بعض الدراسات إلــى أن متلازمة مقاومة الأنسولين قد تــؤدي دورًا في الإصابة باعتــلال عضلة القلب التضخمي[32]. (هذا ليســ مفاجئًا - ليس هناك شيء مفاجئ في هذه النقطة، أليس كذلك؟) الأرجح أن مستوى الأنسولين المرتفع بصورة مزمنة يؤدي إلــى توسع عضلة القلب، ما يجعلها سميكة للغاية لتسمح بامتلاء حجرات القلب بالدم. عنــد هــذه النقطة، آمل أن تكــون المسألة واضحــة: على الرغم من أننــا نلوم العوامل الأخــرى عادة، فليس هنــاك متغير واحد وثيق الصلة بمرضــ القلب أكثر من متلازمة مقاومة الأنسوليــن. أي محاولات ناجحة لتقليل الخطر الشديد للإصابة بمرض القلب يجــب أن تعالج متلازمــة مقاومة الأنسولين. عندما نعترف بالــدور الرئيسي لمتلازمة مقاومــة الأنسولين، نبــدأ علاج الأسبــاب الرئيسية، بدلًا من الأعراضــ (والتي يمكن أن تعالجهــا كل الأدوية)، وبقدر ما تحــاول الجهود العالمية القضاء على مرض القلب، سيطول إهمالنا لمتلازمة مقاومة الأنسولين، وستتفاقم المشكلة.

الفصل الثالث

الدماغ
والاضطرابات العصبية

منذ 20 عامًا فقط، أدرجت النصوص الطبية الدماغ كعضو ليس لديه أدنى استجابة تجاه الأنسولين. وقد تغيرت الأزمنة كثيرًا، فمنذ ذلك الوقت، أجرينا كميات هائلة من الأبحاث في هذا المجال، ونعلم الآن أن الأنسولين ينظم عمليات عديدة في الدماغ - واكتشفنا المزيد والمزيد من العمليات التي تظهر الطرق التي تهدد بها مقاومة الأنسولين صحة الدماغ.

ومثل كل خلية في الجسم، فإن خلايا الدماغ بها مستقبلات أنسولين - تحس بالأنسولين، وتستجيب له، ما يساعدها على العمل. ويحفز الأنسولين الدماغ لاستهلاك الجلوكوز من أجل الطاقة[1] ويساعد خلايا دماغنا على النمو والنجاة[2]. ويلعب هذا الهرمون أيضًا دورًا في تنظيم شهيتنا وطريقة استخدامنا للطاقة؛ حين يحس الدماغ بالأنسولين المتزايد في الجسم (الذي يحدث بعد تناول أي وجبة)؛ تضعف شهيتنا. ونظرًا لمهام الأنسولين الإضافية في الدماغ، فإنه يعدل أيضًا من الهرمونات التناسلية (وهذا ما سنكتشفه لاحقًا)[3].

والأكثر من هذا أن الأنسولين يلعب دورًا مهمًّا في التعلم وتشكيل الذاكرة[4]. وقد بحثت دراسة كبيرة على الفئران النموذج التجريبي للنوع الأول من السكري، وفي

هـذه الدراسة، لـم تستطع بعض الفئران إنتـاج الأنسولين. وفشلـت الفئران المصابة بالنوع الأول من السكري في معرفة طريقة الخروج من إحدى المتاهات، وذلك مقارنة بالفئران في مجموعة التحكم التي تفرز الأنسولين بشكل طبيعي. مع ذلك، فإنه عندما تلقت الحيوانات المصابة بالسكري الأنسولين، تحسنت ذاكرتها وقدرتها على التعلم[5].

كل هـذا يشيـر ببساطـة إلى أهميـة الأنسوليـن فـي الأداء الطبيعي للدمـاغ. فقد تنشـأ المشكلات حين يكـون لديك كم مفرط من الأنسولين أو حيـن يفشل الدماغ في الاستجابة إلى الأنسولين –[6] بتعبير آخر، حين يصبح الدماغ مقاومًا للأنسولين.[7] حين نتحدث عن مقاومة الأنسولين، يكون من المغري أن نفكر فقط في الأنسجة القليلة التي تصبـح مقاومة للأنسوليـن، مثل العضلات أو الكبد. ومع ذلك، بـدأ الباحثون يدركون بشـكل متزايد أن الدمـاغ يصبح مقاومًا للأنسولين بشكل متزامـن مع باقي الأنسجة، والأكثـر من هذا أن البنية الفعلية للدماغ تتطلـب الحساسية الصحية تجاه الأنسولين؛ فمقاومـة الأنسولين الممتدة تغيـر من بنية الدماغ. وقد اكتشفت دراسة حديثة أنه لكل 10 أعـوام من إصابة شخصـ بمقاومة الأنسولين، يبدو الدمـاغ أكبر بعامين من دماغ الشخصـ الحسـاسـ نحو الأنسولين من العمـر ذاته[8]. وبالتالي، وكنتيجـة بديهية، فإن الأداء الطبيعـي للدماغ يختل، وقد تـؤدي بنا قلة الاستجابة للأنسولين إلى الإفراط في تنـاول الطعام، ما يسهم في زيادة الوزن؛ كما تعرضـ أيضًا قدرتنا على التعلم للخطر علـى المدى القصير؛ وقد تضـر بذاكرتنا طويلة المدى[9]. هذا الرابـط بين الأنسولين والدماغ له آثار مهمة على صحتنا وقدرتنا على العيش باستقلالية.

ليس هذا فقط، فمقاومة الأنسولين يمكن أن تلحق ضررًا كبيرًا بفسيولوجية الدماغ، ما يزيد من خطـورة الإصابة بالأمراض الخطيرة المتعلقة بالدماغ. وفي هذا الفصل، سنلقـي نظرة على الرابط بين الأنسولين وأمراض الدماغ والجهاز العصبي المركزي، ونبدأ بالمرض الأكثر شيوعًا، ألزهايمر.

فهم جديد لمرض ألزهايمر

بقـدر ما رأينا مـدى أهمية مقاومة الأنسولين في الأمراض الدماغيـة البارزة ، فإننا مازال لدينا الكثير لنتعلمه بشأن الخرف. يشير مصطلح "الخرف" إلى فقدان الذاكرة وضعـف الأداء الفكري، ما يعرض الحياة اليومية للخطـر؛ وهناك اضطرابات متنوعة تعتبر خرفًا؛ ومرض ألزهايمر هو الأكثر شيوعًا بين هذه الاضطرابات.

نحن لا نفهم تماماً أسباب وطبيعة مرض ألزهايمر بعد، ونتج عن عجزنا في المقابل عن منعه أو علاجه أنه أصبح بشكل سريع المرض العصبي الأكثر شيوعاً، والمسئول عن أكثر من 80% من جميع حالات الخرف، والمؤثر على حوالي 30 مليون شخص حول العالم[10]. وإذا استمرت التوجهات الحالية، يتوقع أن هذا الرقم سيتضاعف كل 20 عاماً[11]. ورغم انتشاره، فإننا مازلنا نفهم القليل حول طريقة تشخيص وعلاج المرض - ناهيك عن منعه. وفي الحقيقة، فهمنا ملتبس للغاية لدرجة أننا لا نستطيع تشخيص المرض بشكل مؤكد إلا بتحليل الدماغ بعد الوفاة. ومع ذلك، فإن ما أصبح واضحاً بشكل متزايد هو الدور الكبير الذي تقوم به مقاومة الأنسولين في المرض - فهي مرتبطة به للغاية، لدرجة أن هذا أدى إلى صياغة مصطلح جديد لمرض ألزهايمر: "النوع الثالث من السكري"[12].

من المثير للاهتمام أن الأطباء والعلماء كانوا مدركين للعلاقة بين مقاومة الأنسولين ومرض ألزهايمر لعقود، رغم أنه كان يعتقد أن هذه الملاحظات المبكرة حدثت بسبب أن مرضى ألزهايمر لديهم أسلوب حياة خامل نسبيًّا. بتعبير آخر، اعتقد مختصو الطب الحيوي أن مرضى ألزهايمر كانوا مصابين بمقاومة الأنسولين لأنهم لم يستطيعوا الخروج وممارسة التمارين الرياضية. ومع ذلك، فإن الاستطلاعات الإضافية أظهرت أن معدلات الأنشطة الرياضية وأساليب الحياة لمرضى ألزهايمر في المرحلة المبكرة، كانت مشابهة لأنشطة وأساليب حياة غير المصابين بألزهايمر. والذين كانوا لا يزالون أكثر مقاومة للأنسولين، ومع الأدلة المتراكمة. أصبح من الأصعب تجاهل الارتباط بين المرضين.

مرض ألزهايمر هو اضطراب معقد، يتضمن، بلا شك، آليات لم نكن نعي بها من قبل. ومع ذلك، ففي المراحل المبكرة للأبحاث على ألزهايمر، كان هناك توافق عام في الآراء حول فكرة أن هناك سمتين أساسيتين للمرض، وهي تراكم التشابكات الليفية، واللويحات في الدماغ.

في مرض ألزهايمر، تشير النظرية السائدة إلى أن الدماغ يراكم اللويحات المكونة من ببتيدات الأميلويد بيتا، فمواد الأميلويد هي أجزاء بروتينية ينتجها الجسم بشكل طبيعي، وحين تتراكم إلى كتل تسمى لويحات، فقد تخل بالوظائف الدماغية الطبيعية التي تتضمن الذاكرة، والحالة المزاجية، والأداء الحركي، والتعلم.

ونظـرًا لأن هــذه اللويحـات المكونة من ببتيـدات الأميلويد بيتا ضـارة للغاية، فإن دماغنـا مجهـز بعمليات مدمجـة تساعد على منعها مـن التشكل. وآليـة المنع الأشهر هـي صميم البروتين الشحمـي E، وهو بروتين شحمي له وظائـف عديدة في الجسم. ففـي الدماغ، ينقل الكوليسترول الأساسي إلى أعصابنا، ويعزز تفكك لويحات ببتيدات الأميلويـد بيتا - حين يؤدي وظيفته علـى النحو الصحيح. ومع ذلك، هناك 3 أنواع من الجينـات لصميم البروتين الشحمي E، وهنـاك حوالي 15% من الناس لديهم نوع من هـذا البروتيـن الشحمـي يسمى صميم البروتيـن الشحمي E 4، الـذي يفشل في أداء مهمتـه بالمعدل الطبيعي، ضد تشكيل اللويحات. وستزيـد احتمالية إصابة الأشخاص ذوي صميـم البروتين الشحمي 4E بألزهايمر بمعدل 10 - 30 مرة تقريبًا في منتصف السبعينـات من عمرهـم[13]. وبسبب هذا، فإنه حين اكتشفـت الدراسات عوامل الخطر المتعلقـة بالإصابـة بمرض ألزهايمـر، كان وجود صميـم البروتيـن الشحمي 4E هو العامل المتغير الأهم. على سبيل المثال، أجرى فريق بحثي في فنلندا دراسة استطلاع لعوامل الخطر لمرض ألزهايمر على فئات واسعة من السكان[14]. ومن غير المفاجئ أن وجـود النمط الظاهـري لجين صميم البروتين الشحمي 4E هـو العامل المتغير الأهم لـدى الأشخاص المصابين بألزهايمر (*الاحتماليـة* = 0.0001، للقراء المهتمين بشأن الإحصائيات!). وكانت العوامل المتغيرة المهمة الأخرى تتضمن العمر (*الاحتمالية* = 005.) والمستوى التعليمي (الاحتمالية = 002.؛ وهذه فائدة فرعية من فوائد الالتحاق بالجامعـة، رغـم أن حساب هذه الإحصائيات قد يكون إلى حـد كبير مهمًّا لإبقاء عقل المرء نشطًا ومعرضًا للتحديـات باستمرار)[15] ماذا بعد؟ لم يكن العامل المتغير الأهم التالـي هو ارتفاع ضغط الدم (*الاحتماليـة* = 13.) أو تاريخ الإصابة بالسكتة الدماغية (*الاحتماليـة* = 59.)، أو التدخيـن (*الاحتماليـة* = 47.)، بـل كان مستـوى الأنسوليـن فـي أثنـاء الصيـام (الاحتماليـة = 0005.). هـذا صحيـح - فالأنسوليـن فـي أثنـاء صيامـك له أهمية إحصائيـة أكبر من عمرك! وقد كان كل مؤشر من مؤشرات مقاومة الأنسوليـن في هذه الدراسة مهمًّا، بشكل ملحوظ، مـن الناحية الإحصائية فيما يتعلق بمرض ألزهايمر، بما فيها الفحوصات المتنوعة لمعدلات السكر وللأنسولين في الدم.

قـد يسهـم الأنسولين بشـكل مباشر فـي تراكم لويحـات ببتيـدات الأميلويد بيتا. ففـي إحدى الدراسات، حقـن الباحثون بالغين أصحاء بالأنسوليـن، واكتشفوا أن هذه المعـدلات غيـر الطبيعية والحـادة مـن الأنسولين زادت مـن ببتيـدات الأميلويد بيتا

فــي السائل الدماغــي الشوكي، وكانت هــذه الزيادة أكبر لدى المرضــى كبار السن[16]. لكــن إفــراز ببتيدات الأميلويــد بيتا وحده قد لا يكــون كافيًا للتأثير فــي خطورة مرض ألزهايمــر؛ المكان مهم. فمع مرض ألزهايمــر، تتراكم لويحات ببتيدات الأميلويد بيتا فــي الفراغات بين الأعصاب في الدمــاغ، ليس في الأعصاب ذاتهــا، ومن المؤكد بما يكفي أن الأنسولين يزيد من *إفراز* هذه الببتيدات من أعصاب الدماغ[17]، وبالتالي يزيد من تراكمها خارج خلايا الدماغ وبينها.

ويعتقــد أن التشابكات الليفية العصبية هي سمة رئيسيــة أخرى لمرض ألزهايمر، وأمــا بروتين تاو فهو بروتين يقــوم بالحفاظ على البنية العصبية الطبيعية. ومع مرض ألزهايمر، يصبح بروتين تاو مفرط النشاط، ومحمومًا بطريقة ما، كطفل هائج. وهذا يعنــي أن هذا البروتين لا يؤدي وظيفته جيــدًا؛ وبدلًا من الحفاظ على البنية العصبية، يثني بروتين تاو حينها الأعصاب ويلويها ويشكل تشابكات ليفية عصبية.

وحتــى في هذه الحالــة، يكون للأنسوليــن دور. فمؤشرات الأنسوليــن الطبيعية في الدمــاغ تعــوق من نشاط بروتين تــاو[18]؛ لذا حين تتعرض هــذه المؤشرات للخطر (كما يحــدث مع مقاومة الأنسولين)، يصبح بروتين تاو مفرط النشاط، ويمكن أن يؤدي إلى تشكل التشابكات العصبية[19].

وفــي مواجهــة مثل هــذه الأدلة التــي تدعــم دور لويحــات ببتيــدات الأميلويد بيتا والتشابكات الليفية العصبية، فإنه من الصعب تصديق أنه قد تكون هنــاك نظرية بديلة لتفسيــر أصــول المرض، لكن هنــاك دراســة حديثة اكتشفت وجــود التشابكات الليفية واللويحــات في أدمغة كبار السن الذين ليست لديهــم أي علامات على الخرف[20]. ومن الواضح أن هناك أمرًا آخر يحدث، يتطلب رؤية الأمر من منظور آخر.

النظريــة البديلــة موجــودة، فهي تركــز على التغييــرات في طرق عمــل الأيض في الدماغ. (وكما تخمن الآن، فإن الأنسولين *مازال* يلعب دورًا).

للدماغ احتياجات هائلة من الطاقة. في أوقات الراحة، يعد هو أحد الأنسجة الأنشط (أضعاف أي عضلة أخرى)، من الناحية الأيضية في أجسامنا؛ ولذا فهو حساس للغاية تجــاه أي هبــوط في الطاقة. وهــو أشبه بمحرك عالــي الأداء يبدأ التعطــل بينما ينفد الوقود. فدماغ الشخص الذي "في حالة شبع" - بعد تناول وجبة طعام تقليدية - يتلقى 100% مــن طاقته من الجلوكــوز، على عكس حالته خلال الصيام حيــن يتلقى أقل من نصف هذه الطاقة - (وبقيــة الطاقة تأتي من جزيئات يطلق عليها "الكيتونات"، والتي

سنناقشها لاحقًا)[21]. وفي أي نظام غذائي غربي تقليدي، تولد الوتيرة التي نأكل بها (كل بضع ساعات) وأنواع الطعام التي نختارها (شديدة المعالجة في الغالب) حالة مستمرة من الشبع. وينجم عن هذا الاعتماد التام على الجلوكوز، مشكلة مخيفة. فعجز الدماغ عن الحصول على كمية كافية من الجلوكوز، يعد سمة جوهرية لمرض ألزهايمر. وكما هي الحال مع عضلاتنا، فإن الأنسولين يسهل حركة الجلوكوز في دماغنا، ومع ذلك، فإنه بينما يصبح الدماغ مقاومًا للأنسولين تدريجيًّا، يصبح أقل قدرة شيئًا فشيئًا على الحصول على الجلوكوز الكافي لتلبية احتياجاته من الطاقة[22]. لذا، ومثل محرك على وشك أن تنفد طاقته، فإن الدماغ لا يعمل جيدًا. ويطلق على هذه الظاهرة "نقص استقلاب الجلوكوز"، وكلما زادت درجتها عند الشخص، زادت سرعة حدوث مرض ألزهايمر. ويبدأ التدهور كالتالي: قلة حساسية الدماغ للأنسولين ← قلة استيعاب الدماغ للجلوكوز ← نقص طاقة الدماغ ← أداء الدماغ معرض للخطر.

وبسبب الانتشار المتزايد لمرض ألزهايمر، بدأنا التركيز عليه وتعلم المزيد عنه أكثر من ذي قبل. وفي حين أن بعض النظريات الأقدم، مثل نظرية التشابكات الليفية واللويحات، بدأت تفقد مكانتها، فإن اكتشافاتنا في الأصول الأيضية لمرض ألزهايمر، بما فيها الدور الرئيسي للأنسولين، تقدم مناهج جديدة وأفضل لاستكشاف المرض وعلاجه. ومع ذلك، وبشكل ملحوظ، لا تتوقف مقاومة الأنسولين عند هذا الحد؛ فبالإضافة إلى دورها في مرض ألزهايمر، فإنها تلعب دورًا في بعض الأشكال الأخرى من الخرف.

الخرف الوعائي

يعد الشكل الوعائي من الخرف ثاني أشهر مرض بعد ألزهايمر. وأعراضه شبيهة للغاية بأعراض ألزهايمر؛ إلا أنه يحدث لأن الدماغ يعاني التدفق غير الكافي للدماء، لكن الاضطرابين مرتبطان - قد تؤذي اللويحات المتراكمة في الدماغ الأوعية الدموية أيضًا. إذا كانت نظرية التشابكات الليفية واللويحات صحيحة، فإن مرض ألزهايمر قد يسهم في حدوث الخرف الوعائي[23].

أتذكر الاضطرابات القلبية الوعائية التي ذكرناها من قبل؟ لقد رأينا بالفعل أن مقاومة الأنسولين تؤثر بشكل شامل على وظيفة الأوعية الدموية؛ لذا فقد تتوقع أيضًا

أن هناك ارتباطًا قويًّا بين مقاومة الأنسولين والخرف الوعائي، ومن المؤكد أن برنامج هونولولو - آسيا عن الشيخوخة، الذي تابع حوالي 10.000 رجل بالغ لحوالي 20 عامًا، لاحظ أن الأفراد الذين يعانون مقاومة الأنسولين معرضون لخطورة الإصابة بالخرف الوعائي بمقدار الضعف مقارنة بالأفراد الحساسين تجاه الأنسولين[24]. ويرجح أن هذا بسبب خليط العوامل التي ناقشناها فيما يتعلق بضغط الدم (مثل التغير في إنتاج أحادي أكسيد النيتروجين، وتصلب جدران الأوعية الدموية، والآليات الأخرى التي ناقشناها في الفصل الثاني). وأيًّا ما كانت الآلية، فإن الدليل دامغ: إن المضاعفات القلبية الوعائية التي تنشأ من مقاومة الأنسولين لا تولد فقط مشكلات في القلب، بل قد تؤدي إلى الخرف الوعائي.

مرض باركنسون

مرض باركنسون هو اضطراب دماغي يكون في أوضح صوره عند تغير قدرة المرضى على التحكم بحركات أجسامهم، وفوق الأعراض الحركية مثل الحركة البطيئة والأطراف المتيبسة والارتعاش، يمكن أن يؤدي هذا المرض أيضًا إلى مشكلات أخرى مثل الاكتئاب واضطرابات النوم والإرهاق والتغيرات الإدراكية. ورغم أن هناك حوالي 60.000 شخص يشخصون سنويًّا بمرض باركنسون، فإننا لا نفهم سوى النزر اليسير عن أسبابه، ولا توجد لدينا طريقة لمنعه أو علاجه.

يصاب أغلب الأشخاص المصابين بمرض باركنسون، بالخرف بينما يتفاقم مرضهم. والسمة الرئيسية لهذا الخرف هو تراكم البروتينات التي يطلق عليها "جسيمات ليوي" في الدماغ، ومع ذلك، فإن الأهم من هذا التراكم هو فقدان الخلايا العصبية المولدة للدوبامين. يتطور مرض باركنسون في جزء من الدماغ يطلق عليه المادة السوداء، وهي بنية في الدماغ المتوسط تتحكم في وظائف الحركة والمكافأة، وتفرز الخلايا في هذه المنطقة الدوبامين، وحين تبدأ الموت، يسبب فقدان الدوبامين مشكلات في الحركة.

يعرف الأنسولين بأنه يعدل الدوبامين في الدماغ[25]، ما يشير إلى وجود علاقة مباشرة وسببية بين الأنسولين وباركنسون، وبالإضافة إلى ذلك، فقد أُجريت دراسة اكتشفت أنه بتقليل الأنسولين في الفئران، تزيد مستقبلات الدوبامين في أدمغتهم

بنسبة 35%[26]، واكتشفت دراسة أجريت على البشر أن الأشخاص الأكثر مقاومة للأنسولين لديهم المعدلات الأدنى من إفراز الدوبامين في أدمغتهم[27].

وفي حين أن الإجماع فيما يتعلق بمرض باركنسون ومقاومة الأنسولين، أن مشكلة الأنسولين تنشأ من مشكلة الدوبامين، فإن هناك دليلًا على العكس[28]. بتعبير آخر، عادة ما تؤدي التغيرات المستمرة في الأنسولين إلى التغيرات في مستقبلات الدوبامين، لكن بعض الدراسات اكتشفت أن تغير الدوبامين يؤدي إلى حدوث تغيرات في الأنسولين.

وفي التجارب على القوارض والبشر، كانت المؤشرات بتحسن معدلات الدوبامين تستتبع التحسن في الأداء الأيضي، بينما هبوط المؤشرات يجعل الأداء الأيضى أسوأ - ويمكن حتى أن يولد مقاومة للأنسولين. وكانت الأدلة العلمية للدراسات على البشر مذهلة، فالأشخاص الذين كانوا يعالجون بالأدوية المضادة للذهان، التي تحجب مستقبلات الدوبامين، يصابون بمقاومة الأنسولين، ويزداد وزنهم. وفي الحقيقة، قد يصاب ما يصل إلى 40% من الأشخاص المعالجين بالأدوية المضادة للذهان، بالنوع الثاني من السكري خلال 5 أعوام[29]. وبمجرد أن يتوقف الناس عن تناول الأدوية، فإن مقاومة الأنسولين تختفي خلال أسابيع[30].

بغض النظر عن العوامل التي تربط مقاومة الأنسولين بمرض باركنسون مباشرة، فإنه يوجد ترابط واضح. هناك ما يصل إلى 30% من المصابين بمرض باركنسون يعانون النوع الثاني من السكري، مع احتمالية إصابتهم بمقاومة الأنسولين (أو مقدمات السكري) بنسبة 80% [31].

مرض هنتنجتون

هناك دليل ضعيف للغاية يشير إلى وجود علاقة سببية بين مقاومة الأنسولين ومرض هنتنجتون. ومع ذلك، فإنني أعتقد أن المرض يستحق الذكر، لأن احتمالية كون الأشخاص المصابين بمرض هنتنجتون مقاومين للأنسولين تزيد على غير المصابين به، رغم أن لديهم سمات متشابهة (العمر، والتركيبة الجسدية، وما إلى ذلك)[32]. وفي الحقيقة، في دراسة محكمة بشدة، كانت احتمالية وجود أعراض لمقاومة الأنسولين لدى الأشخاص المصابين بمرض هنتنجتون، أكبر بـ10 أضعاف مقارنة بالأصحاء[33].

إن مـرض هنتنجتون هو مـرض جيني واضح، بناءً على الشـخص الذي يرث جيـن هنتِنجتون، يؤدي على مدار الوقت إلـى حدوث أضرار كارثية بالعضلات والعقل. تتضمن الدراسات التي أجريت على مرض هنتنجتون قوارض محددة أصيبت بالمرض من خلال تعديل الحمض النووي لديها، ليتضمن جين هنتِنجتون البشـري. ومن المثير للاهتمام أن هذه الفئران، بجانـب إصابتها بمـرض هنتنجتون، أصبحت مقاومة للأنسـولين خلال أسابيع[34].

الصداع النصفي

مـن بين الاضطرابات العصبية الأكثر شيوعًا، حيـث يؤثر الصداع النصفي على 18% تقريبًـا من البالغين الأمريكيين. وقد اكتشفت دراسة أجريت على النساء في منتصف أعمارهـن أن المصابات بمقاومة الأنسولين كُنَّ أكثر احتمالًا بمقدار الضعف بالإصابة بالصـداع النصفي باستمـرار[35]. وقد اكتشفـت دراسة منفصلة أجريـت على الرجال والنســاء، أن معدلات الأنسولين كانت أعلى بشكل كبير لدى الأشخاص الذين يصابون بالصـداع النصفي مقارنة بالأشخاص الذيـن لا يصابون به[36]. وبالنظر إلى هذا الأمر بطريقـة أخرى، فإنه حين تـم العلاج بأدوية تزيد من الحساسية تجاه الأنسولين، نجد أن أكثر من نصف المجموعة المكونة من 32 شخصًا ممن يصابون بالصداع النصفي بشكل مستمر شعروا بهبوط كبير في وتيرة الصداع النصفي[37].

ومثـل مرض ألزهايمر، يمكن أن يكون جزءًا مـن مشكلة الصداع النصفي يتعلق بـ "اقتـراب نفـاد الطاقة" حيث لا يحصل الدماغ علـى الغذاء الكافي[38]؛ وحين لا يعمل الأنسولين، لا يمكن للجلوكوز أن يصل إلى الدماغ.

الاعتلال العصبي

والآن بمـا أننـا أثبتنـا علاقـة مقاومـة الأنسولين بـالأداء الصحـي للدمـاغ، فإنه من المهـم أن تتذكـر أن الدماغ عبارة عن حزمة من الأعصاب، وهـذه الأعصاب تتواصل مـع الأعصـاب المنتشرة عبـر الجسم. ومثل أعصـاب الدماغ، فـإن الأعصاب خارج الدمـاغ تتأثر بمقاومة الأنسوليـن. وتلف الأعصاب الذي يصاحـب السكري - الشعور

بالحرقة والوخز في الأطراف، وفي القدمين على وجه الخصوص - مرتبط بشكل عام بالنوع الثاني من السكري الذي يعتبر أساس المرض. ولطالما كان ينظر إلى الاعتلال العصبي المحفز للسكري على أنه نتيجة فرط سكر الدم الذي يميز النوع الثاني من السكري. ومع ذلك، فإن الدراسات الحديثة تتحدى هذه الفكرة؛ ففي حين أن فرط سكر الدم يتعلق باعتلال الأعصاب دون شك، فإنه يبدو أن المشكلة تبدأ قبل تغيرات جلوكوز الدم، ما يشير إلى أن هناك أمرًا نلقي اللوم عليه بخلاف الجلوكوز. وبالطبع، هذا "الأمر" هو مقاومة الأنسولين. تستجيب الأعصاب، مثل أية خلية أخرى في الجسم، إلى الأنسولين الذي يحدد طريقة استيعاب واستخدام العصب للطاقة، وبينما يصبح العصب مقاوماً للأنسولين، فإن قدرته على الحفاظ على الأداء الطبيعي تتعرض للخطر، وفي النهاية يحدث الاعتلال العصبي[39].

نحن الآن نعلم أن الأنسولين يتعلق بأغلب الأمراض المزمنة، ونظرًا لأن الدماغ يحتاج إلى الكثير من الطاقة ليعمل، فإنه يحتاج إلى وقود يمكن الاعتماد عليه، وحين يصبح الدماغ مقاومًا للأنسولين، فإن الوصول إلى هذا الوقود يصبح محدودًا. وهذا يسري حتى قبل أن تحدث الأمراض، وقد بدأنا للتو في فهم جميع الأدوار التي يلعبها الأنسولين في الدماغ والجهاز العصبي المركزي. فهو يؤثر على الشهية، ويساعد الذاكرة، وينظم الدوبامين، وأكثر من هذا. والمغزى هو أن الدماغ الصحي يتطلب حساسية صحية تجاه الأنسولين.

والاضطرابات الدماغية والعصبية هي مخاوف صحية خطيرة؛ ففقدان السيطرة على جسدك سيناريو مخيف. ومع ذلك، فمن خلال الاعتراف بالدور الذي تلعبه مقاومة الأنسولين في هذه الحالات، فإننا نطرح منظورًا جديدًا ليس فقط للتعرف على الاضطرابات لكن ربما لإبطاء تقدمها أو حتى منعها.

الفصل الرابع

الصحة الإنجابية

لأنك لست طفلي المراهق، فاسمح لي بمناقشة الجنس وتعقيداته المدهشة دون قيد. فلكي نحافظ على بقاء الأنواع، فعلى البشر - مثل كل الكائنات الحية الأخرى - التناسل بكل تأكيد. فالبعض منا يفعل ذلك جيدًا (فقط اسأل والدي - فأنا لدي 12 شقيقًا...). بينما قد يعاني البعض الآخر الألم الذي يصاحب العقم، وبغض النظر عن هذا الوضع. فمن بين العوامل الأساسية للصحة الإنجابية الهرمونات الجنسية التي تفرزها الغدد الجنسية الرئيسية (الخصيتان لدى الرجل والمبيضان لدى المرأة)، ويشكل الدماغ أيضًا أحد العوامل الأساسية. يتفاعل الدماغ والغدد الجنسية، المعروفة بالغدد التناسلية، لتنظيم الأنشطة الكثيرة لدى الرجال والنساء، واللازم حدوثها للتناسل؛ لكنك قد تتفاجأ من معرفة أن ذلك الهرمون المتواضع الذي يفرزه البنكرياس يؤدي دورًا مهمًّا أيضًا.

فالعلاقة بين متلازمة مقاومة الأنسولين واضطرابات الجهاز التناسلي قد تكون أكثر علاقة غير متوقعة نغطيها. لن يتخيل معظم الناس أن الأنسولين يؤدي *أصلا* دورًا في التناسل، ناهيك عن كونه دورًا أساسيًّا. ومع ذلك، فالأنسولين ضروري جدًّا للتناسل الطبيعي - وهذا قد يدل على الصلة البسيطة لكنها وثيقة بين الوظائف الأيضية والتناسلية، وفي كل الأحوال، التناسل مسألة خطيرة! ليس من الحكمة أن تأتي

بذرية وسط وضع خطير، أو غير صحي مثل المجاعة. فالأنسولين إذن يعطينا إشارة تقول لأدمغتنا ما إذا كانت بيئاتنا آمنة من ناحية الأيض أم لا، ومستويات الأنسولين الطبيعية تشير إلى صحة الراغبين في الإنجاب، وبأن نظامهم الغذائي كافٍ لنمو الجنين بل وتربية مولود جديد.

حقيقة أننا نحتاج إلى الأنسولين للتناسل الصحي واضحة، فقد كشفت التجارب على القوارض أن نقص الأنسولين يؤدي إلى تغيرات في وظائف الدماغ والغدد التناسلية، والتي تقلل العمليات التناسلية[1]. لكن مستويات الأنسولين المرتفعة جدًّا ليست أفضل من مستويات الأنسولين المنخفضة. (تذكر، متلازمة مقاومة الأنسولين هي حالة شبه دائمة من فرط أنسولين الدم - حيث يفرز البنكرياس أنسولين زائدًا على الحد الطبيعي في محاولة لزيادة أنشطة الأنسولين). تزيد احتمالية إصابة الرجال[2] والنساء[3] الذين يعانون متلازمة مقاومة الأنسولين بالعقم مقارنة بنظرائهم الحساسين للأنسولين. وعلاوة على ذلك، تزيد احتمالية حدوث تغييرات لدى الأطفال الحساسين للأنسولين في سن البلوغ[4].

سبب حدوث ذلك تحديدًا مدهش، ويوضح كيف تنظم الخصوبة بدقة وكيف تحفز العمليات الأيضية العمليات التناسلية، وفي هذا الفصل، سنلقي نظرة على التعقيدات الجنسية والتناسلية الكثيرة التي يمكن أن تنشأ عندما يواجه الرجال، والنساء، والأطفال مشكلات في الأنسولين.

الأنسولين والصحة الإنجابية للنساء

التناسل عملية معقدة لدى النساء، فطوال فترة الدورة الشهرية لدى المرأة، يؤدي عدد من التغييرات الهرمونية إلى نمو وإنتاج البويضة، وهي عملية تسمى التبويض، والتي تحدث كل شهر عادة. إذا أصبحت المرأة حاملًا، تتضمن قدراتها التناسلية أيضًا حمل الطفل في طور النمو والحفاظ عليه. وحتى بعد الولادة، لا ينتهي عملها - إذ يستمر جسمها في التغيير، بما في ذلك إنتاج حليب الثدي وتغيرات أخرى تؤثر على التناسل.

وبالنسبة للنساء، يتضمن التناسل قدرًا كبيرًا من التغيير والنمو، ويتطلب طاقة كبيرة. ربما لهذه الأسباب تبدو خصوبة النساء وصحتها الإنجابية وثيقة الصلة بالأنسولين ومتلازمة مقاومة الأنسولين مقارنة بالرجال.

وقبل أن نتحدث عن الجانب المرضي للأنسولين والاضطرابات التناسلية لدى النساء، يجب أن نبرز العلاقة المثيرة للاهتمام - والطبيعية - بين الأنسولين والحمل، فالأنسولين إشارة على النمو، وهذا ينشط العمليات الأيضية لزيادة حجم خلايانا بل وعددها أيضًا. يحتاج جسم المرأة الحامل للنمو، والأنسولين يساعد على حدوث ذلك. كما يساعد الأنسولين على نمو المشيمة[5]، ويساعد أنسجة الثدي على النمو استعدادًا للرضاعة[6]، بل ويضمن امتلاك الأم لطاقة كافية لعملية الحمل الشاقة بزيادة استعداد جسمها لتخزين الدهون. وفي الواقع، لتيسير هذه العملية، يزيد عدد مستقبلات الأنسولين لدى الأنسجة الدهنية للمرأة في بداية فترة الحمل، ثم تعود لمستوياتها الطبيعية بعد الولادة[7]. تنمو الأنسجة الدهنية للأم بشكل أيسر في أثناء الحمل بسبب التجاوب المتزايد للأنسجة الدهنية للأنسولين مقارنة بأي أوقات أخرى في الحياة.

ويعد الحمل من الحالات القليلة جدًّا التي تكون فيها مقاومة الأنسولين حدثًا *طبيعيًّا*، وربما مفيدًا، وبالفعل يعتبر الحمل بطبيعته حالة من حالات مقاومة الأنسولين. فالمرأة العادية التي تتمتع بالصحة ستصبح حساسة للأنسولين بمقدار النصف تقريبًا في نهاية فترة الحمل كما كانت في بدايته[8]. وفي هذه الحالة، تكون متلازمة مقاومة الأنسولين مفيدة! المصطلح الطبي لهذه الحالة هو "مقاومة الأنسولين الفسيولوجية" - أي مقاومة الأنسولين لهدف محدد. فعندما يصبح جسم المرأة الحامل حساسًا للأنسولين، ترتفع مستويات الأنسولين (وإن كان من المحتمل أن يصبح جسمها مقاومًا للأنسولين بسبب مستويات الأنسولين المرتفعة كما سيتضح لاحقًا)، والذي يؤدي إلى نمو الأنسجة مثل المشيمة.

لكن دور مستويات الأنسولين المرتفعة في فترة الحمل لا يقتصر على تجهيز الأم المستقبلية؛ بل لها دور أهم، وهو أنها تساعد على تحفيز نمو وتكوين الطفل في طور النمو[9]. وبقدر ما تجهز مستويات الأنسولين المرتفعة جسم الأم لعملية الحمل المثالية، فإنها تعطي إشارة مهمة على نمو الجنين.

وعلى الرغم من أن متلازمة مقاومة الأنسولين حالة طبيعية في فترة الحمل، فإنه يمكن أن تكون لها آثار أخرى على صحة المرأة الإنجابية، بما في ذلك مشكلات في الخصوبة، ومتلازمة تكيس المبايض، وسكري الحمل، ومقدمات الارتعاج، وأشياء أخرى كثيرة.

سكري الحمل

أوضح اضطراب تناسلي يصاحب متلازمة مقاومة الأنسولين هو داء سكري الحمل، وهذا يحدث عندما تصبح المرأة مقاومة للأنسولين بشكل كافٍ في أثناء حملها، لدرجة تجعل مستوى الأنسولين لديها غير كافٍ لإبقاء جلوكوز الدم عند مستوياته الطبيعية. وعند هذه المرحلة، تصبح مقاومة الأنسولين الفسيولوجية والطبيعية مرضية؛ والخيط الرفيع بين هاتين الحالتين هو التحكم في الجلوكوز.

فسكري الحمل يمكن أن يحدث لأي امرأة حامل، لكن عوامل الخطر المعتادة التي تنطبق على متلازمة مقاومة الأنسولين تكون أوثق صلة، وسنستعرض عوامل الخطر بالتفصيل في الجزء الثاني، لكن بالنسبة لسكري الحمل، تتضمن عوامل الخطر وزن الجسم قبل الحمل، والسن، والتاريخ العائلي لمرض السكري، والأصل العرقي (حيث يشكل الأصل الآسيوي، والأصل الإسباني، والأصول شرق الأوسطية الخطر الأكبر؛ لأن مخاطر الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين تكون أشد بينها) [10].

للأسف، حتى إذا لم يكن هناك دليل على إصابة المرأة بمتلازمة مقاومة الأنسولين أو النوع الثاني من مرض السكري قبل الحمل، فإن الإصابة بسكري الحمل تزيد احتمالية إصابتها بالنوع الثاني من مرض السكري في مرحلة لاحقة في حياتها. في الواقع، معدل إصابتها بالنوع الثاني من مرض السكري أعلى سبع مرات من المرأة التي لم تصب بسكري الحمل في أثناء حملها[11].

مقدمات الارتعاج

مقاومة الأنسولين الأشد في أثناء الحمل، والتي تظهر عادة في شكل سكري الحمل، تزيد من خطورة الإصابة بأحد أكثر اضطرابات الحمل المميتة، مقدمات الارتعاج - وهو تغير خطير في وظيفة الكلى. وتزيد احتمالية إصابة النساء اللاتي يصبن بالنوع الأشد من متلازمة مقاومة الأنسولين في بدايات الحمل بمقدمات الارتعاج في النصف الثاني من الحمل[12].

فالعلاقة بين الاضطرابين ليست مفهومة تمامًا، لكن هذا على الأرجح له علاقة ببعض مشكلات ضغط الدم على الأقل الناتجة عن مقاومة الأنسولين، بما في ذلك تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي، وتخفيض إنتاج أكسيد النيتريك[13] (لتنعش ذاكرتك بشأن هذا الموضوع، ارجع إلى الفصل الثاني).

ومع ذلك، يولد مستوى ضغط الدم المتغير مع متلازمة مقاومة الأنسولين حالة يتدفق فيها الدم إلى الأنسجة لدى الأم، بما في ذلك المشيمة، بشكل غير جيد[14]. وعندما لا تحصل المشيمة على كمية كافية من الدم، فإنها تنتج بروتينًا منشطًا يسمى عامل النمو البطاني الوعائي لنفسها ولبقية الجسم. يساعد عامل النمو البطاني الوعائي على تشكيل الأوعية الدموية، وعند إفراز هذا البروتين، تحاول المشيمة زيادة كمية الدم التي تحصل عليها[15]. في حالة الحمل السليم، تحتاج المشيمة إلى كمية أكبر من الدم، ويساعدها عامل النمو البطاني الوعائي في ذلك. لكن في حالة مقدمات الارتعاج، تفرز المشيمة بروتينًا ثانيًا يسمى مستقبل عامل النمو البطاني الوعائي الذائب لسبب غير مفهوم، والذي يلتصق بعامل النمو البطاني الوعائي ويعوقه عن العمل؛ لذلك حتى إذا كانت المشيمة تصنع عامل النمو البطاني الوعائي، فإن البروتين يكون عاجزًا عن فعل أي شيء.

لا يقتصر هذا السيناريو على إيذاء المشيمة فحسب (بمنعها من تشكيل أوعية دموية جديدة)، بل تعاني الكليتان فشلاً كبيرًا - وتحتاج إلى عامل النمو البطاني الوعائي الذي تصنعه المشيمة. عادة ما تستخدم الكليتان عامل النمو البطاني الوعائي للحفاظ على ترشيح الدم، والذي يشكل وظيفتها الرئيسية، ويشكل ضرورة قصوى للصحة. وعندما لا تحصل الكليتان على كمية كافية من عامل النمو البطاني الوعائي، فإنها تبدأ تفقد قدرتها الوظيفية. وتتوقف الكليتان عن ترشيح الدم بالشكل السليم. وتبدأ السموم والماء الفائض التراكم في الدم، وارتفاع حجم الدم نتيجة الماء الفائض هو السبب الرئيسي لارتفاع ضغط الدم (كما رأينا في الفصل الثاني). لكن السموم هي أخطر علامة، ويحتمل أن تؤدي إلى نوبات التشنج والوفاة لأنها تؤثر على الدماغ. في الوقت نفسه، افتقار الكليتين لعامل النمو البطاني الوعائي يؤدي أيضًا إلى "تسرب السوائل" منها، وهذا يجعل البروتين في الدم يتسرب إلى البول، ولهذا لا نراقب ضغط الدم لدى النساء المصابات بمقدمات الارتعاج فحسب، بل كمية البروتين في البول كمؤشر لصحة الكليتين أيضًا.

إذا لم يتم اكتشاف مقدمات الارتعاج في وقت مبكر وعلاجها، فإنها يمكن أن تؤدي إلى الفشل الكبدي، أو الفشل الكلوي، أو مشكلات مستقبلية في القلب لدى الأم. وبالنسبة للجنين، يعني ضعف تدفق الدم إلى المشيمة حصوله على كميات أقل من الطعام والأكسجين - ما يؤدي إلى نقص وزن المولود، والحل المجدي الوحيد

لمقدمات الارتعاج هو إزالة المشيمة، وهو ما يعني إخراج الطفل بمجرد أن ينمو بشكل كافٍ لضمان سلامة الولادة. وهذا يعني اللجوء لتحريض المخاض أو إجراء ولادة قيصرية مبكرة جدًّا للحفاظ على صحة الأم.

الأطفال أصحاب الوزن الزائد والناقص

ولادة الطفل بوزن زائد أو ناقص يمكن أن تكون لها عواقب لاحقة في الحياة، وإصابة الأم بفرط أنسولين الدم ومتلازمة مقاومة الأنسولين له أثر شديد ومدهش على ذلك.

وقبل أن نمضي قدمًا، أريد أن أوضح أنني عندما أشير إلى وزن حديث الولادة في هذا الجزء، لا أعني صغر أو كبر حجم حديث الولادة بسبب الجينات العائلية، وإنما أناقش الوضع الذي يكون فيه الطفل، مع وضع كل العوامل في الاعتبار، أصغر أو أكبر حجمًا من المتوقع.

فالصحة الأيضية للأم وصحة طفلها بينهما صلة وثيقة. ويأتي أبرز دليل على ذلك من دراسة فترة المجاعة الهولندية، التي رصدت صحة الأشخاص الذين ولدوا في أثناء فترة المجاعة الهولندية التي بدأت سنة 1944 حتى 1945 في نهاية الحرب العالمية الثانية[16]. تمكن الباحثون من اكتشاف تأثيرات المجاعة الهولندية على هؤلاء الأفراد بناءً على ما إذا كانت قد حدثت في بداية، أو في أواخر، أو في منتصف فترة حمل أمهاتهم فيهم. زادت احتمالية إصابة الأفراد الذين عاصرت أمهاتهم المجاعة في بداية فترة الحمل بالوزن الزائد، مقارنة بالأفراد أصحاب الوزن الطبيعي. والأهم من ذلك، لم تكن هذه الاكتشافات متصلة بالضرورة بولادة الطفل بحجم أكبر أو أصغر من المعتاد - بل كانت منفصلة عن وزن الطفل عند الولادة. (كما سنرى في الفصول التالية، السمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين بينهما صلة وثيقة).

وبالنسبة للأم المصابة بالنوع الأشد من متلازمة مقاومة الأنسولين في أثناء الحمل (مثل سكري الحمل ومتلازمة تكيس المبايض أو أحدهما - سنتحدث عن ذلك بالتفصيل لاحقًا)، فإن أكثر نتيجة شائعة هي ولادة الطفل بوزن أزيد من الطبيعي، حيث نما الجنين في بيئة غنية بالأنسولين، وربما الجلوكوز ونما أكثر من المعتاد. قد يبدو هذا أمرًا غير ضار، لكن تأثيراته مستمرة، حيث تزيد احتمالية إصابة هؤلاء الأطفال بالسمنة والمضاعفات الأيضية في سنوات المراهقة وما بعدها بنسبة 40% تقريبًا[17].

وفي المقابل، يوجد أطفال ولدوا بوزن أقل من الوزن الطبيعي أو المتوقع (وعادة ما ينتج ذلك عن إصابة الأم بمقدمات الارتعاج[18]). قد يكون هناك ميل للافتراض بأنه من المحتمل جدًّا أن يصاب أي طفل يولد بوزن زائد بالسمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين، مقارنة بالطفل الذي ولد بوزن طبيعي والطفل الذي ولد بوزن ناقص بالتأكيد. لكن المسألة ليست بهذه البساطة.

فعلى الرغم من زيادة احتمالية إصابة الأفراد الذين ولدوا بوزن زائد بالسمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين لاحقًا في سن الطفولة[19]، فإن خطر الإصابة بالسمنة أكبر لدى الأفراد الذين ولدوا بوزن ناقص. ومن المفارقة أن الأطفال الذين ولدوا بوزن ناقص أكثر عرضة للإصابة بالسمنة والاضطرابات الأيضية لاحقًا، مثلهم مثل الأطفال الذين ولدوا بوزن زائد. وقد تم توثيق المضاعفات الأيضية للوزن الناقص عند الولادة جيدًا في المملكة المتحدة، إذ لاحظ الباحثون أن الأطفال النحيفين عند الولادة لا يبقون هكذا لفترة طويلة دائمًا[20]. هذا صحيح - الأطفال الذين ولدوا بوزن أقل من الطبيعي أكثر عرضة للإصابة بالسمنة، ومتلازمة مقاومة الأنسولين[21]. يمكن أن يبدأ هذا التطور الظهور في سن الرابعة - وفي هذه السن، يكون الطفل قد وصل لوزن أقرانه الطبيعي عادة، ويبدأ تخطي أوزانهم، ويمكن أن يحدث ذلك أيضًا في سنوات المراهقة ويستمر حتى أواخر سن الرشد[22]. قد يرتبط جزء من هذا التأثير بالإجهاد البدني المصاحب للولادة بوزن ناقص والأحداث المربكة التي أحاطت بالولادة[23] (سنناقش لاحقًا كيف يتصل التوتر بمتلازمة مقاومة الأنسولين).

ماذا عن الأب؟

الغالبية العظمى من الأبحاث حول التداعيات الأيضية على حديثي الولادة ركَّزت على دور الأنسولين والصحة الأيضية للأم. فالتركيز الأقل نسبيًّا على الأنسولين والصحة الأيضية *للأب* ولَّد نتائج متضاربة[24]. غير أن الدراسات التي ترصد وتستكشف متلازمة مقاومة الأنسولين وغيرها من المعايير الأيضية للمواليد، وليس الوزن عند الولادة فقط، تدعم فكرة أن متلازمة مقاومة الأنسولين لدى الأب مهمة؛ وإذا كان الأب مصابًا بمتلازمة مقاومة الأنسولين، فإن هذه صفة أخرى قد يرثها المولود[25].

نقص تدفق حليب الثدي

بصرف النظر عن أي تأثير على نمو الطفل وصحة الأم، يمكن أن تؤثر متلازمة مقاومة الأنسولين أيضًا على قدرة الأم على الرضاعة، فقد كشفت دراسة أجريت عام 2000 عن الأمهات المصابات بسكري الحمل أن النساء المصابات بالنوع الأشد من متلازمة مقاومة الأنسولين كن أكثر عرضة لامتلاك أقل تدفق لحليب الثدي[26].

والمثير للاهتمام هو أنه إذا كانت الأم الجديدة تواجه مشكلة في الرضاعة الطبيعية، فإنها تواجه أيضًا عقبة للحل المتأصل لتحسين مقاومة الأنسولين، فالرضاعة الطبيعية تعد طريقة فعالة لزيادة حساسية الأم للأنسولين بعد الولادة[27]. وبالتالي، وجود متلازمة مقاومة الأنسولين يمكن أن يصعب من الاستفادة من الطريقة الطبيعية للتصدي لمتلازمة مقاومة الأنسولين في أثناء الحمل.

متلازمة تكيس المبايض

متلازمة تكيس المبايض هي من أكثر الأسباب شيوعًا لعقم المرأة، وتؤثر على 10 ملايين امرأة حول العالم تقريبًا. وكما يشير اسمها، يمتلئ مبيضا المرأة المصابة بمتلازمة تكيس المبايض بالكيسات، ما يؤدي إلى ألم شديد في منطقة المبيضين، واللذين ينموان أكبر من حجمهما الطبيعي عدة مرات. فمتلازمة تكيس المبايض هي مرض ناتج عن فرط الأنسولين بالأساس، وهذا عامل متلازم وسببي.

كما أشرت من قبل، فخصوبة المرأة تعني التنظيم المتقن للهرمونات، وتنخفض مستويات الإستروجين في النصف الأول من الدورة الشهرية لدى النساء. ويرسل جزء صغير لكنه مهم من الدماغ يسمى الوطاء إشارة إلى الغدة النخامية التي تقع في الدماغ أيضًا، والذي يفرز الهرمون المنشط للجريب. وينبه الهرمون المنشط للجريب عددًا قليلًا من الجريبات في المبيضين إلى النمو إلى بويضات ناضجة. وتصبح إحدى البويضات مهيمنة، وعندما ينضج الجريب، يفرز كميات هائلة من هرمون الإستروجين من المبيضين، والتي تشير للوطاء والغدة النخامية بأن هناك بويضة جاهزة للتخصيب، وتفرز الغدة النخامية بعدها الهرمون الملوتن. تؤدي هذه الزيادة في مستوى الهرمون الملوتن إلى إطلاق بويضة مهيمنة وناضجة من خلال المبيض – وهذا يسمى التبويض. مع التبوض، تذهب إشارة هرمونية إلى البويضات الناضجة المتبقية وتؤدي إلى انحلالها، ومن ثم إلى اختفائها من المبيضين.

هـل فهمت كل ذلك؟ كما قلت، هـذه العملية معقدة! في النهاية، ما يهم معرفته هو أن عملية السماح لبويضة واحدة بالهيمنة وتبويضها تخضع لتغيرات هرمونية محددة. وإذا تم وقف هذه التقلبات الهرمونية، فإنها ستسبب مشكلة.

كيف يسهم الأنسولين بالضبـط؟ المبيضان، مثل كل خلية، يستجيبان للأنسولين، وربمـا إحـدى الوسائـل غيـر المتوقعة بدرجـة أكبـر التي يفعـل بها المبيضـان ذلك هـي منـع إفراز هرمـون الإستروجين. فـكل هرمونـات الإستروجين كانـت في الأصل هرمونـات الأندروجين؛ وفـي أثناء الإفراز، يحـول إنزيم يسمـى الأروماتاز هرمونات الأندروجين ("الهرمونات الذكورية")، مثل التستوستيرون إلى هرمونات الإستروجين ("الهرمونات الأنثوية"). (تحدث هـذه العملية لدى الرجال والنساء على حد سواء). لكن فرط الأنسولين يعطل عمل إنزيم الأروماتاز، وعندما يتعطل عمل إنزيم الأروماتاز، تفشـل هرمونات الأندروجين فـي التحول إلى هرمونات الإستروجيـن عند المستويات الضروريـة، ويصبح إفـراز هرمون الإستروجيـن أقل من المعتـاد، وتصبح هرمونات الأندروجين أعلى من المعتاد.

ولـدى هرمونات الإستروجين تأثيرات لا تعد في كل أنحاء الجسم؛ وأحد التأثيرات الرئيسيـة لـدى النساء هي دورها فـي الدورة الشهريـة. وكما رأينا، إفـراز هرمونات الإستروجين يزيد بشدة في منتصف الدورة الشهرية تقريبًا. وهذه الزيادة في مستوى هرمونـات الإستروجين تشير للدماغ بزيادة مستوى إفـراز الهرمون الملوتن، ما يؤدي إلى التبويض، وانحلال البويضات الناضجة الأخرى. وإذا لم يحدث هذا الانخفاض في مستويات الإستروجين في منتصف الدورة الشهرية بفضل متلازمة مقاومة الأنسولين، لن يحدث تبويض، وسيحتفظ المبيضان بالبويضات وستتراكم.

بعيـدًا عن تأثيـر الأنسولين على هرمونـات الإستروجين، قد يؤثـر الأنسولين على الدماغ أيضًا بشكل مباشر لمنع إفراز الهرمون الملوتن الطبيعي. وعادة ما يكون إفراز الهرمـون الملوتن متقطعًا ـ فترات من ارتفـاع مستوى الهرمون الملوتن ثم انخفاضه، ويتضح أن الأنسولين يمنع هذا النمط، والذي قد يضعف الخصوبة الطبيعية.

تأثيـرات الأنسوليـن علـى الهرمونات الجنسيـة تتجاوز مشـكلات الخصوبة، ففي حالـة متلازمة تكيس المبايض، يتحـول عدد قليـل نسبيًّا من هرمونـات الأندروجين لهرمونـات الإستروجين، ما يـؤدي إلى ارتفاع مستويات الأندروجيـن. ويمكن أن يؤدي ارتفـاع مستويـات الأندروجين الشديد إلى زيادة خشونة شعـر الوجه والجسم والصلع

الذكـوري لدى النســاء. وأخيرًا، ارتفاع مستـوى الأنسولين وحـده، بصرف النظر عن الهرمونـات الجنسية، يزيد من ظهور البقع الجلدية الداكنـة المسماة الشواك الأسود (والموضحة بالتفصيل في الفصل السادس)، وهي إحدى العلامات الشائعة لمتلازمة تكيس المبايض.

المشكلات الخاصة بطرق علاج الخصوبة

كمـا تظن، بالنظر إلـى الاضطرابات التناسلية العديدة التـي تسببها متلازمة مقاومة الأنسوليـن، تنتهي الحال بنساء كثيرات مصابات بهذه المتلازمة إلى البحث عن طرق علاج الخصوبة، وللأسف تفرض متلازمة مقاومة الأنسولين وجودها هنا.

وقبل الحديـث عن طرق العلاج، أريد الإقرار بأن الحساسيــة للأنسولين لها تأثير إيجابي مباشر على خصوبة النساء. فتخفيض مستويات الأنسولين وتحسين الحساسية لـه، سـواء بإنقاص الـوزن أو استخدام أدوية زيـادة الحساسيـة للأنسولين، تزيد من التبويض الطبيعي دون أي استخدام لأدوية الخصوبة[28].

أحـد أكثـر العلاجات الفعالـة لتحسين خصوبة المـرأة هي العــلاج بالكلوميفين، والـذي يحول هرمونـات الإستروجيـن لتحفيز التبويض. غير أن النســاء المصابات بمتلازمــة مقاومة الأنسولين ومتلازمة تكيس المبايضـ لا يستجبن للأدوية، وعادة ما يتطلبـن جرعات أعلـى، وهو ما يمكن أن يـؤدي إلى آثار جانبية سلبيــة[29]. وفي الواقع، قياسـ أنسولين الدم لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض هو أنجح مؤشر للتنبـؤ باستجابتهن للكلوميفين - وكلما انخفض مستـوى الأنسولين، ارتفعت استجابة النساء للكلوميفين.

إذا كانت خصوبة المرأة عملية معقدة لتنظيم الهرمونات، فإن الأنسولين هو المتحكم. فارتفاع وانخفاض مستويات هرمونات الخصوبة غير الطبيعية خلال الدورة الشهرية، بمــا في ذلك هرمونات الإستروجين، والهرمـون المنشط للجريب، والهرمون الملوتن، كلها أمور تتبع معدلات الأنسولين ببساطة. فإذا كانت المرأة قادرة على ضبط معدلات الأنسوليـن، ستحذو هرمونات الخصوبة حذوها عــادة، فأكثر أنواع العقم شيوعًا، على النحو الموضح للتو، سيتم علاجه.

الأنسولين والصحة الإنجابية للرجال

على النقيض من تعقيدات خصوبة المرأة، فإن الصحة الإنجابية للرجال مسألة واضحة (نسبيًّا). والمشكلة الرئيسية في عقم الرجال تتمثل في انخفاض عدد الحيوانات المنوية أو سوء جودتها. وعادة ما تتضمن المشكلات الثانوية، الأقل شيوعًا بكثير، المشكلات التشريحية أو العيوب الجينية. وفي هذا الجزء، سنركز على مشكلتين يمكن أن تنشأ مع متلازمة مقاومة الأنسولين: إنتاج الحيوانات المنوية وضعف الانتصاب، ولأن متلازمة مقاومة الأنسولين مرتبطة بهاتين المشكلتين، دعونا ننظر أولًا إلى صلتها بالتستوستيرون.

نحن لدينا هوس ثقافي بالتستوستيرون. ومن الشائع اليوم سماع الرجال يتحدثون عن تشخيصهم بـ"انخفاض مستوى التستوستيرون" وإلقاء اللوم على مضاعفاتهم الصحية الأخرى، بما في ذلك نقص الطاقة وانعدام القدرة على إنقاص الوزن. ويميل الكثير من الرجال إلى الاعتقاد بأن انخفاض مستوى التستوستيرون سبب زيادة الوزن، وهذا بالطبع يمكن أن يحدث[30]. لكن الزيادة الكبيرة في تشخيص انخفاض مستوى التستوستيرون تشير إلى حدوث شيء آخر (ما لم تؤيد فكرة أن الرجال افتقروا لـ "الرجولة"). بالتالي، قبل أن نستنتج بأن الرجال، خلال جيل كامل، تطوروا ليواجهوا انخفاضًا في مستوى التستوستيرون والإصابة بالسمنة والعقم بشكل تلقائي، فمن الجدير بالاهتمام استكشاف العملية عكسيًّا - بمعنى النظر إلى أن ضعف الصحة الأيضية هو الذي يسبق انخفاض مستوى التستوستيرون، ويؤدي إلى نقص إنتاج التستوستيرون.

يكون مستوى التستوستيرون منخفضًا لدى الرجال الذين لديهم نسبة دهون أعلى في الجسم[31]، وتزيد مستويات التستوستيرون عندما ينقص وزن الرجل[32]. لا شك في أن الأنسولين وثيق الصلة بهذه التغييرات، رغم أنه يكون من الصعب تمييز تأثير الأنسولين المباشر عن التأثير المحتمل الفردي لامتلاك كمية كبيرة من الأنسجة الدهنية (الدهون). وقد أكدت نتائج عدة دراسات[33] أن الأنسولين - بعيدًا عن دهون الجسم - يمنع إنتاج التستوستيرون بشكل مباشر؛ وأن زيادة مستوى الأنسولين تؤدي إلى انخفاض مستوى التستوستيرون.

المبيض المتراكم بالدهون

المبيضان لدى النساء، عكس الخصيتين لدى الرجال، يفرزان عددًا أقل نسبيًّا من هرمونات الأندروجين. في الواقع، المبيضان يمتلكان مستويات عالية من الأروماتاز - كما عرفنا في الفصل الثالث - وهو الإنزيم المشغول جدًّا الذي يحول الهرمونات الذكورية (هرمونات الأندروجين) إلى الهرمونات الأنثوية (هرمونات الإستروجين). (هذا يحدث أيضًا في الخصيتين، لكن ليس بالقدر نفسه).

واللافت للنظر هو أن الأروماتاز يوجد في الأنسجة الدهنية أيضًا[34]. الحقيقة هي أن أنسجة الرجال الدهنية تعمل عمل المبيضين. والأصح أن نقول إن الأنسجة الدهنية المفرطة تزيد من انتشار هرمونات الإستروجين لدى الرجال والنساء. (لذلك، إذا أخبرك طبيبك بأنك تعاني "انخفاض مستوى التستوستيرون"، فلا تلق باللوم على خصيتيك لما فعلته دهونك!).

إنتاج الحيوانات المنوية

قد لا تكون عملية إنتاج الحيوانات المنوية معقدة مثل التبويض، إلا أنها تتطلب تدخل عدة هرمونات، بما في ذلك بعض الهرمونات من الدماغ، والتستوستيرون، وهرمونات الإستروجين من الخصيتين أيضًا. فالاختلالات في الإنتاج الطبيعي لهذه الهرمونات من الممكن أن تؤدي إلى عدم إنتاج حيوانات منوية كافية أو سليمة. وإذا انخفض مستوى التستوستيرون عن المستويات الطبيعية، لا يمكن أن تحدث عملية إنتاج الحيوانات المنوية[35].

ضعف الانتصاب

الرجال المصابون بمتلازمة مقاومة الأنسولين أكثر عرضة للإصابة بضعف الانتصاب[36]، وضعف الانتصاب يزداد سوءًا عندما تشتد متلازمة مقاومة الأنسولين[37]. ولا شك في أن الصلة وثيقة جدًّا لدرجة أن ضعف الانتصاب يمكن أن يكون إحدى العلامات الأولى على الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين، حيث أوضح العلماء مؤخرًا في مقالة بحثية أن "متلازمة مقاومة الأنسولين قد تكون المسبب الرئيسي لمرض

ضعف الانتصاب لدى المرضى الشباب دون أي مسببات مرضية معروفة"[38]. بعبارة أخرى، إذا أصيب شاب بصحة جيدة بضعف الانتصاب، فقد تكون متلازمة مقاومة الأنسولين السبب الرئيسي. لكن لإثبات هذه الصلة، نحتاج إلى إعادة النظر في تأثير الأنسولين القوي على الأوعية الدموية.

وينشأ ضعف الانتصاب عادة من مشكلة في تنظيم الأوعية الدموية - يجب أن تتمدد الأوعية الدموية بشدة لحدوث الانتصاب وبقائه. وتتطلب هذه العملية إنتاج وتنشيط أكسيد النتيريك[39]. كما ناقشنا في الفصل الثاني، عندما تصبح الخلايا البطانية (الخلايا التي تبطن جدران الأوعية الدموية) مقاومة للأنسولين، يقل إنتاجها لأكسيد النيتريك، والذي يحرم الأوعية الدموية من القدرة على التمدد.

وإذا كانت خصوبة المرأة مثل الأوركسترا، فإن خصوبة الرجل مثل الفرقة المكونة من أربعة أفراد - أقل تعقيدًا، لكنْ لكل منهم دور أساسي. ويتمثل التعقيد بالنسبة للرجال في أن الخصوبة تتطلب نشاطًا بدنيًّا (أي، الانتصاب) *وهرمونيًّا* (أي، إنتاج الحيوانات المنوية). وفي كلتا الحالتين، يؤدي الأنسولين الدور الرئيسي وتؤدي العناصر الأخرى الأدوار المكملة.

الأنسولين والبلوغ

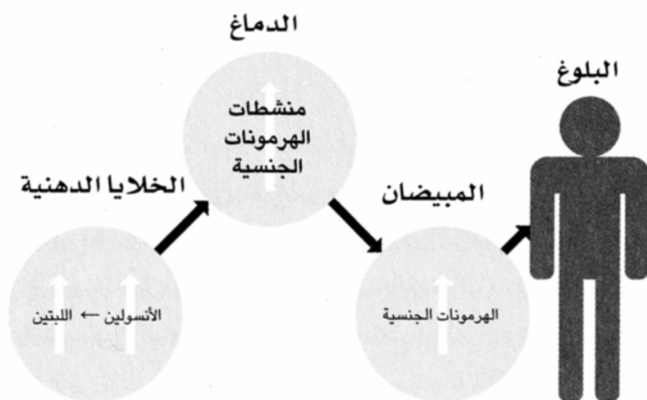
التحول من الطفولة إلى البلوغ هي فترة من التغير الحاد - أو ما يعرف بفترة التغير الهرموني الحاد. وهذا كله يبدأ عادة في الدماغ بإفراز الهرمون المطلق لمواجهة الغدد التناسلية. فيرسل الهرمون المطلق لمواجهة الغدد التناسلية إشارة إلى المبيضين والخصيتين في سن البلوغ لتحفيز المستويات العالية من هرمونات الإستروجين والأندروجين التي تؤدي إلى نمو الخصائص الجنسية الثانوية - شعر الوجه وخشونة الصوت لدى الشباب، وزيادات انتقائية في الدهون وأرداف أعرض لدى الشابات ونمو كبير لدى كليهما.

وتتطلب هذه الفترة من النمو السريع طاقة هائلة؛ ولأن الهرمونات تفرض استخدام طاقة الجسم، يكون البلوغ وثيق الصلة بها، ليس على مستوى التغيرات الجسدية الواضحة فحسب، بل على مستوى التغيرات في وظائفنا الأيضية أيضًا.

ولفهم الصلة الوثيقة بين الأيض والبلوغ، نحتاج إلى فهم دور هرمون آخر يسمى اللبتين. واللبتين هو هرمون أيضي يفرز من الأنسجة الدهنية؛ وكلما ازدادت الأنسجة

الدهنيــة لديــك، زاد انتشار هرمون اللبتين في دمك عــادة. ولعلك سمعت عن هرمون اللبتيــن كهرمون يرسل إشارة بـ"الشبع" للدماغ، وهذا يجعل الجسم يعرف متى يكتفي مــن الأكل. ولا يقتصــر دور هرمون اللبتين على ذلك، بـل يشمل الإشارة للدماغ بوجود دهون كافية في الجسم للنمو الجنسي. ويزيد هرمون اللبتين من إنتاج الهرمون المطلق لمواجهــة الغدد التناسلية مــن الدماغ في الأساس، وهذا يحفز البلوغ. هذا التأثير قوي للغاية لدرجة أن حقن هرمون اللبتين وحدها كافية لتحفيز البلوغ لدى الفئران[40].

يبــدو من الوهلة الأولى أن موضــوع البلوغ وثيق الصلــة بالهرمونات الأخرى بعكس الأنسوليــن، غير أن الأنسولين واللبتين بينهما صلــة وثيقة ويؤثر كل منهما على الآخر. وعندمــا يرتفــع مستــوى الأنسوليــن، فإنه يحفــز إفراز هرمــون اللبتين مــن الخلايا الدهنيــة، والذي يسبقــه إنتاج الهرمون الجنسي في الدماغ ثم الغــدد التناسلية؛ نظرًا لأن الأنسوليــن لــه دور يؤديه هنا، وهــذا يعني أن صحتنا الأيضيــة وتغذيتنا لهما تأثير قوي على بداية فترة البلوغ.



التغذية المفرطة والبلوغ المبكر

تحــدد عدة عوامل متــى يبدأ البلوغ. فبعض هذه العوامل، مثــل التاريخ العائلي[41]، يكون متوقعًــا، بينما البعض الآخر غير متوقع - على سبيل المثال، قد تتفاجأ من أن الفتيات اللاتــي يتمتعن بعلاقات أبوية داعمة عرضة للبلوغ في سن متأخرة عن الفتيات اللاتي لا يتمتعــن بهذه العلاقــات الداعمة[42]. أحد أقــوى العوامل المحددة لســن البلوغ تغذية

الشخص وكتلة دهون الجسم لديه[43]. (ربما لأن النساء يتحملن العبء الأيضي وقت الإنجاب، وما يترتب عليه من حمل المولود الحديث وتغذيته، يبدو أن البلوغ لدى الفتيات أكثر حساسية لوضع الأيض والتغذية مقارنة بالفتيان).

فخلال السنوات الأخيرة، حدث تغير عالمي في التغذية. كنا نقلق في الماضي على الناس حول العالم الذين لا يحصلون على كفايتهم من الطعام، وأصبحت مشكلة إفراط الناس في الطعام شائعة أكثر اليوم. والأهم من ذلك، تأتي كمية كبيرة من الطعام الذي نفرط في تناوله على شكل كربوهيدرات مكررة ترفع من مستويات الأنسولين، مثل السكر[44]. يقابل هذا التحول في التغذية وأسلوب الحياة ارتفاع كبير في مستويات أنسولين الدم[45].

وكما ذكر من قبل، يؤدي الأنسولين إلى زيادة دهون الجسم - وعندما يرتفع مستوى الأنسولين، فإنه يعزز ظهور الخلايا الدهنية ونموها، ويمنع تفتيت الدهون المخزنة في هذه الخلايا. وعندما تتمدد الخلايا الدهنية، فإنها تنتج وتفرز كمية أكبر من هرمون اللبتين في الدم. وتزداد أهمية العلاقة بين اللبتين والأنسولين في أثناء البلوغ، خاصة في بداياته المعروفة بالبلوغ المبكر. والنتيجة هي أنه على مدى العقود، أصبح للأزمة العالمية للتغذية المفرطة بتغيراتها التي تطرأ على الأنسولين واللبتين، تأثيرات حادة على البلوغ.

وتشير المقاييس الحالية إلى أن البداية الطبيعية لسن البلوغ هي من الثامنة إلى الثانية عشرة لدى الفتيات وسن التاسعة إلى الرابعة عشرة لدى الفتيان؛ غير أن أسلوب حياتنا اليوم مختلف تمامًا عن الأجيال السابقة، وربما على مدار التاريخ البشري. ولتوضيح هذه المسألة، كان متوسط سن البلوغ في منتصف العقد الأول من القرن التاسع عشر يبدأ من السادسة عشرة تقريبًا للفتيات. وانخفض متوسط سن البلوغ في مطلع العقد الأول من القرن العشرين إلى سن الرابعة عشرة، ثم إلى الثالثة عشرة والثانية عشرة على التوالي في منتصف وأواخر العقد الأول من القرن العشرين. وأصبح متوسط سن البلوغ اليوم يقل عن عشر سنوات - بفارق سبع سنوات تقريبًا عن بداية سن البلوغ!

فالصلة بين السمنة والبلوغ المبكر وثيقة جدًّا؛ لدرجة أنه يمكن قياسها كميًّا؛ كل زيادة بمعدل وحدة واحدة في مؤشر كتلة الجسم (مؤشر دقيق على دهون الجسم) بين سن الثانية والثامنة مرتبطة ببداية سن البلوغ قبلها بشهر تحديدًا[46]. وبعبارة أخرى،

إذا زاد مؤشر كتلة جسم الفتاة الصغيرة بمقدار خمس نقاط فوق المتوسط (تغير محتمل جدًّا) في هذه الفئة السنية، يمكنها توقع بداية سن البلوغ قبل بداية البلوغ الطبيعية بنصف سنة.

وكان هناك تكهنات لسبب هذه التغيرات؛ حيث تركز نظريات كثيرة حول تعرض الفتيات للجزيئات الشبيهة بالإستروجين الموجودة في المنظفات والمواد البلاستيكية. بينما يمكن أن يكون لهذا تأثير، فإن دور متلازمة مقاومة الأنسولين وفرط أنسولين الدم لا يقبل الشك. أكرر، يؤدي فرط الأنسولين إلى زيادة إنتاج هرمون اللبتين، وبالتالي إلى البلوغ المبكر. والتدخل الطبي الهادف لزيادة الحساسية للأنسولين (الذي سنشرحه بالتفصيل لاحقًا)، وما يعقبها من انخفاض مستويات الأنسولين واللبتين، يبطئ بداية سن البلوغ ويحفز التطور الطبيعي[47].

نقص التغذية والبلوغ

على الرغم من أن هذه المشكلة أقل شيوعًا، فمن الجدير بالاهتمام توضيح نقص التغذية والبلوغ. فإذا عانى الطفل نقص التغذية، يعتمد التأثير على البلوغ على وقت حدوث نقص الغذاء الكافي.

فالسيناريو الأول، إذا ولد الطفل بوزن أقل من وزنه المثالي، سيصل عادة لوزن أقرانه في السنوات القليلة الأولى من عمره، وسيتخطاهم في نسبة دهون الجسم في السنوات القليلة التالية. ونتيجة ذلك، الأطفال الذين يعانون نقص الوزن عند الولادة عادة ما يصلون لسن البلوغ مثل أقرانهم، رغم أنهم قد يصلون لسن البلوغ في وقت مبكر أكثر من المعتاد[48]، وهذا ينطبق على الفتيات تحديدًا. تذكر أن وزن الولادة الذي يقل عن المتوسط يزيد من خطر الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين[49]. بالنسبة للأطفال الذين يعانون نقص التغذية النسبية عند الولادة، عندما تصل دهون الجسم لديهم للمستوى الطبيعي، ثم تتخطاها، يبدأ الأنسولين بمستوى أقل نسبيًّا في الحياة، ثم يزيد في السنوات التالية مع نشأة متلازمة مقاومة

الأنسولين. مستويات الأنسولين المرتفعة ترفع مستويات هرمون اللبتين وتزيد من احتمالية الوصول لسن البلوغ المبكر.

يتضمن السيناريو الثاني طفلًا يعاني نقص التغذية في مرحلة الطفولة التي تسبق مرحلة البلوغ، لكن وزنه كان طبيعيًّا عند الولادة. يكون مستوى الأنسولين في النظام الغذائي للطفل أو أسلوب حياته منخفضًا جدًّا، وهو ما يؤدي إلى انخفاض شديد في نسبة دهون الجسم. وهذا بدوره يؤدي إلى نقص إنتاج اللبتين[50]، ما يؤدي إلى تأخر البلوغ. ومن أبرز الأمثلة لذلك هي لاعبة الجمباز التي تتلقى تدريبات قاسية وتتبع نظامًا غذائيًّا قاسيًا لمضاعفة أدائها بتقليل نسبة الدهون في الجسم وزيادة الكتلة العضلية. في حالة لاعبي الجمباز الممتازين هؤلاء، يكون تأخر البلوغ شائعًا جدًّا[51]. المثال الثاني لتأخر البلوغ مع نقص التغذية هو لشخص مصاب باضطراب فقدان الشهية العصابي، وهي حالة من حالات الجوع الشديد المفروض ذاتيًّا. عادة ما يتأخر البلوغ في هذه الحالة، وفي بعض الحالات، يحول هذا دون النمو الجنسي الجسدي، حتى إذا كانت التغذية كافية بعدها (مثل نقص نمو الثدي) [52].

فالتناسل عملية شاقة، ويحتاج الجسم لضمان عمل الأشياء بشكل صحيح. بما في ذلك الوظيفة الأيضية، والأنسولين - سيد كل الهرمومات الأيضية - مؤشر قوي على الحالة الأيضية في الجسم - وارتفاع مستواه يدق ناقوس الخطر. فالأنسولين يسهل عملية التناسل أو يمنعها، وذلك بدءًا من الدماغ وصولًا للمبيضين والخصيتين، ومستواه الطبيعي، الذي يعكس الصحة الأيضية الجيدة، يعزز الخصوبة الطبيعية.

بقدر ما يمكن أن تكون مشكلات الخصوبة محبطة، فإنها نادرًا ما تكون "مخيفة"، وهنا تكمن المضاعفات الصحية التالية، وبقدر اختلاف الخصوبة والسرطان، فإن بينهما عاملًا واحدًا مشتركًا - كلاهما يتأثر بالأنسولين بدرجات متفاوتة.

الفصل الخامس

السرطان

السرطان هو ثاني أكبر مسبب للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية، رغم أنه يتزايد بشكل قوي لينافس مرض القلب كمسبب الوفاة الأول[1]. يمكن أن يؤثر السرطان على أي عضو، فسرطانا الثدي والبروستاتا هما الأكثر شيوعًا لدى الرجال والنساء، على التوالي. وسرطان الرئة هو الأكثر فتكًا. ورغم أنه يُنفق أكثر من 160 مليار دولار كل عام لعلاج السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية، بالإضافة إلى العبء الاقتصادي العالمي الذي يبلغ 1.2 تريليون دولار، فإن هناك أشخاصًا أكثر يموتون، ومن الواضح أن هذا الإنفاق لا يثمر عن أية نتائج.

وللسرطان مسببات مختلفة محتملة، وفي حين أن هناك إجماعًا عامًّا على حقيقة أن السرطان ينتج عن التحورات الجينية أو تلف الجينات، فإن هناك أدلة متزايدة تتحدى هذا الاستنتاج. فربما لا يكون السرطان مرضًا جينيًّا، لكنه أيضي. ورغم أن هذه الفكرة خلافية، فإنه توجد بيانات مهمة تدعمها، وبعضها بدأ منذ قرن مضى (سنناقش هذه الفكرة لاحقًا)[2].

بغض النظر عن المسبب المحدد للسرطان، فإنه مرض يتعلق بنمو الخلايا؛ حيث تبدأ خلايا محددة بالتضاعف دون سيطرة. وتعد مقاومة الأنسولين جزءًا من هذه المعادلة، لأنها تدفع خلايا السرطان للنمو بشكل أسرع. ومع مقاومة الأنسولين،

لدينا مجموعة من الظروف والعواقب تتضمن وجود مكونين رئيسيين يمكن للخلايا السرطانية أن تنمو بناء عليهما.

أولاً، يبدو أن خلايا السرطان تشتهي السكريات - فهي تحب الجلوكوز[3]. فمن الطبيعي أن تفيض خلايانا بالعناصر الغذائية الداعمة باستمرار. ونظرًا لأن أجسادنا لا تريد لجميع الخلايا أن تنتشر دون رادع، فإننا لدينا أنظمة تحكم طبيعية مناسبة - الخلايا الصحية لا تستوعب العناصر الغذائية ما لم تؤمر بالتحديد أن تفعل هذا عن طريق مواد يطلق عليها اسم عوامل النمو. وحين تتلقى الخلايا الطبيعية الإشارة، فإنها تستوعب العناصر الغذائية، وتعتمد على الإنزيمات لحرقها، وبالتالي، فإنها تولد الطاقة التي تصبح وقودًا لأجسادنا. وتحدث عملية توليد الطاقة هذه داخل أجزاء الميتوكوندريا في خلايانا، ومع ذلك، فإن الخلايا السرطانية تعيد فعليًّا ربط عملية الأيض لديها لتحصل على طاقتها بطريقة مختلفة. ومنذ 100 عام تقريبًا، اكتشف الطبيب والعالم الألماني "أوتو هينريش واربرج" أن الخلايا السرطانية تعتمد اعتمادًا شبه تام على الجلوكوز كوقودها الأساسي لعملية الأيض، والأكثر من ذلك أن بحث "واربرج" أشار إلى أنه بدلاً من استخدام الخلايا السرطانية لأجزاء الميتوكوندريا لتفكيك الجلوكوز، فإنها تقوم بهذا خارج الميتوكوندريا، دون الحاجة إلى الأكسجين (الاسم العلمي لهذا العملية هي التحلل اللاهوائي للسكر). ونحن نشير الآن إلى هذه الظاهرة باسم "تأثير واربرج"، وهذا الانحراف التام عن القواعد يسمح للخلايا السرطانية بالنمو بسرعة في كل مكان في الجسم، بما فيها الأماكن التي قد لا يكون بها تدفق ملائم للدماء (وبالتالي، أكسجين غير كافٍ).

ثانيًا، كما تعرف الآن، فإنه مع مقاومة الأنسولين، تتزايد معدلات الأنسولين في الدم، وحين تدرك أن أحد الأدوار الرئيسية للأنسولين أنه يجعل الخلايا تنمو، تستطيع أيضًا أن تدرك المأزق بسهولة. إن آثار الأنسولين البنائية يمكن أن تعمل أيضًا على زيادة نمو الخلايا السرطانية، خاصة إذا كانت الخلية السرطانية قد جعلت نفسها أكثر حساسية للأنسولين من الخلية العادية، ولهذا ففي حين أن الأنسولين المرتفع في الدم يرسل إشارات لكي تنمو الخلايا الدهنية، فإن أي خلايا سرطانية تحورت لتكون أكثر حساسية للأنسولين، تنمو بشكل أسرع بكثير من المعتاد، ويرجع الفضل في هذا إلى هذه الدفعة من الأنسولين.

وللتركيز أكثر على علاقة الأنسولين بالسرطان، فإن من النواحي الأكثر دراسة فيما يتعلق السرطان هو ما يطلق عليه عامل النمو المشابه للأنسولين1- هذا البروتين، مثل الأنسولين، يعزز النمو العام في الجسم. وهذا أمر جيد في العادة، لكنه أيضًا سمة شائعة للعديد من أشكال السرطان[4].

إن دمج هذين المؤشرين، الجلوكوز والأنسولين، أمر أساسي لفهم سبب زيادة احتمالية وفاة الأشخاص المصابين بفرط الأنسولين - سواء كانوا نحيفين أو بدناء - بالسرطان[5]. والأسوأ هو أن لسرطان الثدي والبروستاتا والقولون، ارتباطًا أكبر بمقاومة الأنسولين.

سرطان الثدي

إن السرطان الأكثر شيوعًا بأنه مرتبط بمقاومة الأنسولين هو سرطان الثدي، وهو السرطان الأكثر شيوعًا أيضًا عند نساء الولايات المتحدة الأمريكية (ويمكن أن يصاب الرجال أيضًا بسرطان الثدي، رغم أنه نادر للغاية، حيث تبلغ نسبة الرجال المصابين به أقل من 1% من الحالات)، ويوضح ذلك أهمية البيئة في التأثير والإصابة بأمراض كثيرة للغاية بما فيها السرطان، وأن مقاومة الأنسولين لها صلة قوية للغاية ببيئتنا - وسنتناول هذا بمزيد من التفصيل في الجزء الثاني.

والنساء ذات معدلات الأنسولين الأعلى في أثناء الصيام (أي، النساء المصابات بمقاومة الأنسولين) هن من يعانين العواقب الأسوأ لسرطان الثدي[6]. تذكر أن الأنسولين يوجه الخلايا- بما فيها الخلايا السرطانية - بالنمو، لكن الأنسولين المتزايد وحده قد يعد جزءًا من العلاقة بين الأنسولين وسرطان الثدي. يوجد لورم سرطان الثدي المتوسط مستقبلات أنسولين أكثر بستة أضعاف من أنسجة الثدي غير السرطانية[7]. أكثر بـ6 أضعاف! وهذا يعني أن هذا النسيج الخبيث أكثر استجابة بـ6 أضعاف إلى الأنسولين ومؤشرات نموه من الأنسجة الطبيعية.

في النهاية، كانت العلاقة بين مقاومة الأنسولين وسرطان الثدي تحت المراقبة المستمرة على مدار الأعوام، لدرجة أنه حين بدأت التجارب معالجة مرضى سرطان الثدي بالأدوية التي تزيد حساسية الأنسولين، لم يكن من المفاجئ أن نرى تحسنًا في العلاج من المرض[8]. ففي الأساس، اكتشف الباحثون أن السيطرة على مقاومة الأنسولين ساعدت في السيطرة على سرطان الثدي.

وهناك علاقة ذات صلة بمقاومة الأنسولين، وهي دور النسيج الدهني ذاته. وسنتناول في فصلين كاملين العلاقة المعقدة بين مقاومة الأنسولين والسمنة، وقد ركزنا سابقًا على الطريقة التي يزيد بها فائض الدهون في الجسم من كميات هرمونات الأستروجين (انظر الفقرة بعنوان "المبيض المتراكم بالدهون"). إن نسيج الثدي حساس لهرمونات الأستروجين، حيث ترسل هرمونات الأستروجين إشارة نمو إلى نسيج الثدي، وحين يحدث هذا بشكل مفرط، كما هي الحال مع السمنة، تكون هناك احتمالية بأن يكبر نسيج الثدي بشكل مفرط، ما يزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي[9].

سرطان البروستاتا

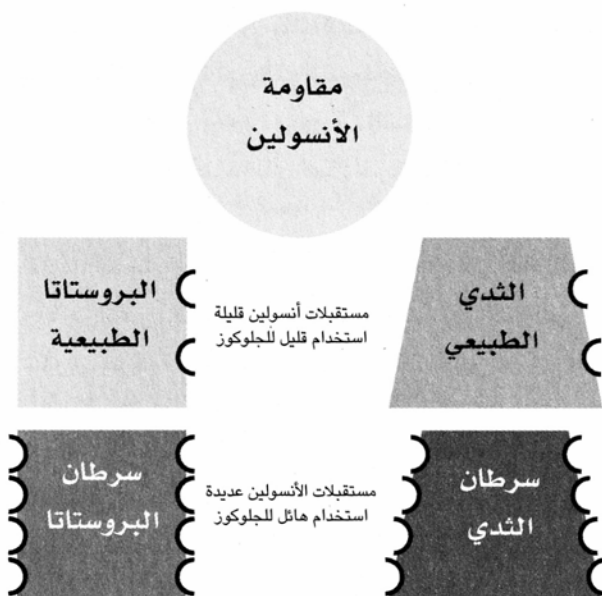
سرطان البروستاتا هو السرطان الأكثر شيوعًا لدى الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية، ويصبح شائعًا بشكل متزايد لدى الرجال بينما يكبرون، وله علاقة قوية أيضًا بمقاومة الأنسولين.

ومثل الثدي، فإن البروستاتا لها نسيج شديد الحساسية تجاه الهرمونات؛ وينمو هذا النسيج أو يتقلص بناءً على الإشارات الهرمونية. وفي حين أن التستوستيرون هو الإشارة الهرمونية الرئيسية، فإن الأنسولين له دور أيضًا، وقبل أن يقلق الرجل بشأن سرطان البروستاتا، يكون قلقًا من تضخم البروستاتا لديه - حالة تسمى تضخم البروستاتا الحميد. وهذا حدث شائع للغاية لدى الرجال بينما يكبرون، وعادة ما يسبب صعوبة في التبول (تعوق البروستاتا المتضخمة/ المتنامية خروج البول من المثانة). فالرجل المصاب بمقاومة الأنسولين يكون أكثر احتمالًا بمرتين إلى 3 مرات بأن يعاني تضخم البروستاتا مقارنة بالرجل الحساس تجاه الأنسولين[10]. لذا، فالأنسولين المرتفع يعني التدفق المنخفض للبول.

والرجال المصابون بدرجة عالية من مقاومة الأنسولين يحتمل أن يصابوا بسرطان البروستاتا بنسبة تزيد على 250% مقارنة بالرجال الحساسين تجاه الأنسولين من نفس العمر والعرق ووزن الجسم[11]. في الحقيقة، سرطان البروستاتا ومقاومة الأنسولين يترافقان كثيرًا للغاية لدرجة أن بعض العلماء تساءلوا عما إذا قد يكون سرطان البروستاتا عرضًا نهائيًّا إضافيًّا لمقاومة الأنسولين[12]. الأمر المهم هو أن

هناك تحليلًا أجري على 500 رجل، كشف أن الأنسولين (وليس الجلوكوز) كان مرتبطًا بالتأكيد بخطر الإصابة بسرطان البروستاتا[13].

لكن العلاقة بين الأنسولين والبروستاتا لا تنتهي بمستويات الأنسولين المرتفعة في الدم. ومثل سرطان الثدي، فإن السمة الشائعة نسبيًّا مع أورام البروستاتا الحميدة والخبيثة، هو وجود مستقبلات الأنسولين بشكل مفرط[14]. لذا، مجددًا، يجتمع الأنسولين الزائد في الدم مع العدد المتزايد لمستقبلات الأنسولين في البروستاتا لإرسال إشارة "نمو" قوية، ما يحفز البروستاتا على النمو بما يتخطى حدودها الطبيعية.



سرطان القولون والمستقيم

ترتبط مقاومة الأنسولين بزيادة خطورة التعرض للسرطان في الجزء السفلي من القناة الهضمية، الذي يتضمن القولون والمستقيم؛ وهي تجعل أيضًا سرطان القولون والمستقيم أكثر فتكًا[15]. وبالطبع، تزداد احتمالية وفاة مرضى سرطان القولون المصابين بمقاومة الأنسولين بنسبة تقدر بـ3 *أضعاف* تقريبًا، بهذا المرض، مقارنة بالمرضى غير المصابين بمقاومة الأنسولين. وقد يكون فرط الأنسولين الذي يصاحب (يسبب) مقاومة الأنسولين هو المحفز الرئيسي للإصابة بسرطان القولون[16].

وقـد تبين أن معـدل الأنسوليـن المفرط يزيد من عـدد خلايا الطبقـة الخارجية (المخاطية) للأمعاء[17]. وقد يبدو هذا أمرًا جيدًا، لكن حين ندرك أن السرطان مشكلة تنمو فيها الخلايا وتتضخم بشكل مضاعف، فإنه لا يكون أمرًا جيدًا على الإطلاق.

فالسرطـان مرض مرعب، وهـذا يرجع جزئيًّا لنمطه العشوائـي الظاهري؛ ومع ذلك، يمكن للأشخاص الأصحاء الذين "يقومون بكل أمورهم على نحو صحيح" أن يصابوا بالسرطـان، بينما لا يصاب بعض المدخنين طـوال حياتهم. ودون شك، هناك عوامل متغيـرة خارجـة عـن سيطرتنـا - كالعمر والجينـات؛ لذا فـإن التركيز علـى العوامل المتغيـرة التي يمكن السيطرة عليها، مثل بيئتنا والطعام الذي نأكله، هو الإستراتيجية الأكثـر عقلانية للتخفيف من خطورة تعرضنا للسرطان وتحسين النتيجة إذا أصبنا به بالفعل. فلا يوجد هناك عامل مؤثر واحد له دور في السرطان، لكن مقاومة الأنسولين تلعـب بوضـوح دورًا رئيسيًّا فيه. وحمـدًا لله، كما سنرى، فهي أمـر نستطيع فعل شيء حياله.

والآن، بما أننا تناولنا الموضوع الثقيل المتعلق بالسرطان، فقد حان الوقت لمناقشة "الحشايا" - جميع الأجزاء في أجسادنا التي تشكل قدرتنا على التحرك والعمل، وحتى هذه الأجزاء، كما سترى، عرضة للتعرض لتغيرات في الأنسولين.

الفصل السادس

الشيخوخة، والجلد، والعضلات، والعظام

في منتصف العمر، توصلت إلى إدراك شخصي: أنني لم أعد كما كنت. ولا شك في أنني أصبحت أكثر حكمة، لكن جسمي لا يتحرك أو يبدو كما كان في السابق. أنا أظن أنك توصلت للإدراك نفسه. فعندما نتقدم في العمر، تخضع أجسامنا لتغييرات كبرى: يصبح جلدنا أكثر ارتخاءً وجفافًا، وتصبح عضلاتنا أضعف، وقد تصبح عظامنا مسامية أو هشة. فنحن لا نفهم تمامًا الآليات التي توضح كيفية تقدمنا في العمر، لكن نظرًا لأنه لا أحد منا محصن ضد الشيخوخة، فإننا لدينا فضول شديد بشأن ذلك على نحو مبرر.

وببساطة شديدة، فإن الشيخوخة هي النتيجة المترتبة على فقدان خلايا أجسامنا القدرة على تجديد نفسها، وهو ما يترجم إلى عدم عمل أعضائنا وأجسامنا بالكامل كما كانت. وفي دراستنا الشاملة عن الشيخوخة، عرضت نظريات كثيرة لشرح سبب التقدم في العمر، وامتلكت كل نظرية منها الأدلة الداعمة لذلك. وتتضمن بعض النظريات المعروفة القيود الجينية الوراثية التي يمكن أن تضع الحد الأقصى لعدد

المرات التي تتضاعف فيها الخلايا. وتستند النظريات الأخرى إلى فكرة أن العوامل البيئية الضارة تؤدي إلى تلف الخلايا، مثل الإجهاد التأكسدي أو الالتهاب. لكن هناك نظرية أحدث تدعي أن متلازمة مقاومة الأنسولين سبب التقدم في العمر، والأدلة مقنعة.

وقد عرضت التجارب على عدة كائنات حية - بما في ذلك الخميرة، والديدان، والذباب، والفئران - أدلة قاطعة على أن متلازمة مقاومة الأنسولين مرتبطة بطول العمر. فبالنسبة لهذه الكائنات الحية، يؤدي إبطاء عمل الأنسولين - إما بتخفيض مستويات الأنسولين أو بإعاقة عمله اختياريًّا - إلى إطالة عمر الحشرة أو الحيوان بما يزيد على 50% من عمره الطبيعي[1]. والأهم من ذلك، لا يتضمن هذا الكائنات الحية التي حدث لها تغيير جيني في مؤشرات الأنسولين فحسب، بل يتضمن أيضًا الكائنات الحية التي حصلت على نظام غذائي يبقي مستوى الأنسولين لديها منخفضًا![2] غير أن هذه الاكتشافات قد لا تنطبق على البشر.

الجدل الدائر حول الشيخوخة وانخفاض مستوى السعرات الحرارية

قبل عقود، افترض مؤيدو نظرية تلف الحمض النووي الخاصة بالشيخوخة أن النظام الغذائي منخفض السعرات الحرارية يطيل من العمر الافتراضي للشخص. واستخدمت أكثر الدراسات شمولية عن هذا الموضوع القردة، والتي هي من بين أقرب الحيوانات للبشر من الناحية الوراثية. واشتد الحماس تجاه هذه النظرية عندما وجد العلماء، في عام 2009، أن الحد من السعرات الحرارية أدى بالطبع إلى إطالة متوسط العمر الافتراضي[3]. غير أنه تبين لاحقًا أن الحيوانات التي حدت من السعرات الحرارية والتي نفقت لأسباب تختلف عن الشيخوخة، كالعدوى، لم تكن مشمولة في الدراسة. عندما شملت الدراسة هذه القردة، لم يكن هناك اختلاف في متوسط العمر الافتراضي، وثبت خطأ النظرية مجددًا عندما وجدت دراسة مشابهة عن القردة في عام 2012 أنه لم يكن هناك أي اختلاف في متوسط العمر الافتراضي[4].

سيكون من الحماقـة محاولة إرجاع كل مشكلات الشيخوخة أو أصلها إلى متلازمة مقاومة الأنسولين. ومع ذلك، إحدى الحقائق المهمة الداعمة لهذه النظرية هي أن أطول البشـر عمرًا هم أيضًا الأكثر حساسية للأنسولين - وهذه حقيقة حتى بعد التحقق من المتغيرات الواضحة، بما في ذلك كتلة الجسم والجنس[5]. علاوة على ذلك، الأشخاص الذين لديهم اختلافات جينية دقيقة مرتبطة بالأنسولين أكثر قابلية للعيش لفترة أطول من الأشخاص الذين يفتقرون للاختلافات الجينية[6]. وتدعم الأبحاث الحالية فكرة أن الأدوية التي تزيد من الحساسية للأنسولين قد تبطئ عملية الشيخوخة.

بينما تعد عملية التقدم في العمـر مزيجًا من عـدة عوامل، فـإن كل علامة من علامات الشيخوخة - بما في ذلك التغيرات الجلدية، وانخفاض كثافة الكتلة العضلية، وفقدان العظام، وغيرها - هي نتيجة لمتلازمة مقاومة الأنسولين.

متلازمة مقاومة الأنسولين و الجلد

يتكون الجلـد من أنواع كثيـرة مختلفة مـن الخلايا، ولكل نـوع منها وظيفـة مختلفة. فالجلـد حساس للأنسولين على نحو مدهش أيضًا. لعلك سمعـت أن السكري يسبب مشـكلات جلدية - يميـل المصابون بالسكري إلى امتلاك جلـد جاف ومسبب للحكة؛ ويكونـون عرضة للإصابة بالالتهابات الجلدية المتكـررة؛ ويمكن أن يعانوا عدم التئام الجـروح. وعلـى الرغم من أن سبب معظم هذه الشكاوى هـو ارتفاع جلوكوز الدم و/أو ضعف الدورة الدموية، فإن هناك عدة مسببات مرضية جلدية مرتبطة بتغير مستويات الأنسولين. ومن الممكن أن تنشأ عدة مسببات مرضية قبل البلوغ.

الشواك الأسود

يمكـن أن يكـون الشواك الأسـود أول علامة علـى إصابة الشخـص بمتلازمة مقاومة الأنسوليـن، وتتضمـن هذه الحالة الخلايـا الميلانينية مفرطة النشـاط. وهذه خلايا مغروسـة فـي الجلد وتولـد جزيئًا يسمى الميلانيـن - وهو الجزيء الـذي يمنح الجلد الصبغـة أو اللون. ويمتلك الجلد الأكثـر قتامة كمية أكبر من الميلانين، ويمتلك الجلد الأفتح كمية أقل من الميلانين.

الخلايـا الميلانينيـة حساسـة للأنسولين كباقـي خلايا الجسم؛ وارتفـاع مستوى أنسوليـن الـدم يجعـل الخلايـا الميلانينيـة مفرطـة النشاط، وهـذا يزيد مـن إنتاج

الميلانين، لدرجة أن لون الجلد يصبح داكنًا أكثر من اللون العادي[7]. غير أن هذا ليس بديلاً عن السمرة المزيفة! يحدث هذا السواد في أغلب الأحيان نتيجة احتكاك الجلد ببعضه البعض، كالرقبة، والإبطين، والأربية، لكنه يظهر أيضًا في شكل بقع كبيرة في أي مكان في الجذع، أو الذراعين، أو الساقين، أو الوجه. ويمكن ملاحظة هذه التغيرات الصبغية على كل ألوان الجلد، رغم أنها تكون ملحوظة أكثر على أصحاب البشرة الأفتح. (الأهم من ذلك، البقع الداكنة في الفم علامة محتملة على الورم الميلانيني - وهو سرطان الخلايا الميلانينية).

وأي شخص مصاب بمتلازمة مقاومة الأنسولين، بمن في ذلك المصابون بالسمنة أو النوع الثاني من السكري، أكثر عرضة لرؤية التغيرات الجلدية للشواك الأسود. وعلاوة على ذلك، يمكن أن يظهر مرض الشواك الأسود في أي سن، بل يمكن أن يصيب الأطفال المصابين بمتلازمة مقاومة الأنسولين.

الزوائد الجلدية

هل سبق أن تساءلت عن السدائل الجلدية الصغيرة التي ربما تمتلكها أو ربما رأيتها في الآخرين؟ هذه الزوائد الجلدية الصغيرة تظهر كثيرًا على المصابين بمرض الشواك الأسود، ولذلك فإنها تظهر عادة في مناطق محددة (الرقبة، والإبطين، والأربية). والأشخاص المصابون بمتلازمة مقاومة الأنسولين أكثر عرضة للإصابة بالزوائد الجلدية مقارنة بنظرائهم الحساسين للأنسولين[8]. الصلة بين متلازمة مقاومة الأنسولين والزوائد الجلدية يحتمل أن تكون نتيجة فرط أنسولين الدم الذي يعزز نمو وتوزيع الخلايا الكيراتينية - وهي الخلايا التي تعطي شكلًا للجلد.

الصدفية

الصدفية هي مرض جلدي التهابي مزمن، ويظهر عادة في شكل الصدفية الشائع - أجزاء واضحة المعالم من الجلد الأحمر أو الوردي المغطى بالقشور البيضاء أو الفضية. وعادة ما تظهر الصدفية في المرفقين، أو الركبتين، أو فروة الرأس، أو

الجـزء الأوسط مـن الجسم. ويمكن أن يظهـر مرض الصدفية فـي أي سن، رغم أنه يظهر في أغلب الأحيان بين سن البلوغ وسن الخامسة والثلاثين.

نحـن لا نعـرف أسبـاب الصدفيـة تحديـدًا، رغم أنـه يبـدو أن الجهـاز المناعي والصفات الوراثية لهما علاقة بذلك. ومع ذلك، فهناك علاقة للأنسولين أيضًا بذلك. فالأشخاص المصابـون بالصدفية أكثر عرضة للإصابـة بالمضاعفات الأيضية، مثل متلازمـة مقاومـة الأنسولين[9]. فـي الواقع، الصلة وثيقـة للغاية لدرجـة أن المصابين بالصدفية عرضة للإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين بمعدل ثلاث مرات تقريبًا عن المعدل الطبيعي[10].

حب الشباب

على الرغم من أن حب الشباب يظهر في أثناء سنوات المراهقة عادة، فإن الذي يمكن أن يحـدث في مرحلة البلوغ يتميـز بالبثرات (الرءوس السـوداء أو الرءوس البيضاء) علـى الوجـه، أو الرقبة، أو الظهر، أو في مكان آخـر. فالأشخاص الذين يصابون بحب الشبـاب، سواء كانوا رشيقين أو بدناء، تكون لديهـم مستويات أعلى من الأنسولين في الـدم في أثناء الصيام مقارنة بالأشخاص غير المصابين بحب الشباب. ركزت إحدى الدراسـات على الصلة بين متلازمـة مقاومة الأنسولين وحب الشبـاب بمنح الشباب. المصابين وغير المصابين بحب الشباب محلول الجلوكوز ليشربوه. واللافت للنظر هو أن مستويات الأنسولين ارتفعـت بمعدل أربع مرات لدى المشاركين البدناء المصابين بحـب الشباب، وارتفعت بمعـدل الضعف لدى المشاركيـن الرشيقين المصابين بحب الشباب[11].

وكثيـر من المعلومات التـي ناقشناها تهدف إلـى توضيح العواقـب الوخيمة لمتلازمة مقاومـة الأنسوليـن التـي يحتمل أن تشـكل خطورة علـى الحياة. وعلـى الرغم من أن هـذه الموضوعـات جديرة بالاهتمـام، فمن الصعـب رؤيتها أيضًا - حيـث لا تستطيع رؤيـة اللويحات التي تنمو في دماغك أو ارتفاع ضغـط الدم لديك، لكنك تستطيع رؤية التغيرات على جلدك.

متلازمة مقاومة الأنسولين وفقدان حاسة السمع

فقدان حاسة السمع ونوبات الدوار عادة ما تندرج ضمن النتائج المؤسفة لكن الحتمية للشيخوخة. فربما أعمارنا ليست السبب في ذلك، بل الاضطراب الأيضي الذي ازداد مع تقدمنا في العمر.

يعاني الجميع تقريبًا الصمم الجزئي مع التقدم في العمر؛ وهذا يعرف بالصمم الشيخوخي. وفي الواقع، الصمم الشيخوخي شائع جدًّا لدرجة أنه يأتي في المرتبة الأولى للاضطرابات التواصلية المرتبطة بالشيخوخة. فإذا كان الشخص يعاني مقاومة الأنسولين، تضعف وظيفة الأذن الداخلية بشدة حتى مع التحكم في متغيرات الوزن والسن[12]. كلما زادت مقاومة الأنسولين تحديدًا، زادت صعوبة سماع نبرات الصوت المنخفضة.

ومن اضطرابات الأذن الشائعة الأخرى هي داء منيير، ونظرًا للاعتقاد القائل بأن داء منيير سببه تراكم السوائل في الأذن الداخلية، فإنه يمكن أن يسبب الدوار، والطنين، وفقدان السمع. والصلة بين داء منيير ومتلازمة مقاومة الأنسولين وثيقة؛ حيث كشفت إحدى الدراسات أن 76% من المصابين بداء منيير يعانون أيضًا متلازمة مقاومة الأنسولين[13]. وكشفت بيانات أخرى أن ما يصل إلى 92% من المصابين بالطنين يعانون فرط أنسولين الدم![14] بالتالي، من المحتمل جدًّا أن يكون الشخص المصاب بالطنين مصابًا بنوع من أنواع متلازمة مقاومة الأنسولين. وقد صرح الدكتور "ويليام أوبديجراف"، طبيب الأنف والأذن والحنجرة المتميز، بعد اكتشاف هذه الصلة قبل أكثر من 40 عامًا: "أكثر الأسباب شيوعًا للدوار وأكثر سبب يتم إغفاله هو اضطراب أيض الجلوكوز"[15].

الأنسولين ووظائف العضلات

تشكل العضلات ما يتراوح بين 25 و30% تقريبًا من كتلة الجسم لدى الشخص العادي في منتصف العمر، وهو ما يجعلها أكبر الأنسجة الحساسة للأنسولين في الجسم. كما أن العضلات حساسة جدًّا للأنسولين، وهو ما يؤدي إلى تأثيرات عدة مهمة، مثل تعزيز النمو العضلي، والحفاظ على أيض البروتين وتنظيمه. وفي حالة متلازمة مقاومة الأنسولين، تشكل العضلات أهمية بالغة - حيث يشكل حجم كتلتنا العضلية ومدى

حساسيتها للأنسولين أهمية في تحديد مدى حساسية أجسامنا للأنسولين، وهذا في الأساس يتعلق بقدرة العضلات على امتصاص الجلوكوز من الدم استجابة للأنسولين؛ وعندما ينخفض مستوى الجلوكوز، يعود الأنسولين لمستوياته الطبيعية. عندما يزيد حجم العضلات أو ينخفض، تتغير الحساسية للأنسولين وفقًا لذلك[16]. بطبيعة الحال، هذا يعني أنه إذا زاد حجم عضلاتنا، يكون لدينا "متسع" أكبر لترسيب الجلوكوز وإزالته من الدم، وهو ما يساعد على إبقاء مستوى الأنسولين منخفضًا، ويحافظ على قدر أعلى من الحساسية للأنسولين.

وفي حالة متلازمة مقاومة الأنسولين، تكون العضلات حساسة للأنسولين بمقدار النصف، كما ينبغي أن تكون[17] - والعضلات أحد الأنسجة الأولى التي تصبح حساسة للأنسولين عادة. وتعرض متلازمة مقاومة الأنسولين وظيفة العضلات الصحية للخطر، ويحتمل أن تسهم في الضمور العضلي، وتقليص قدرة العضلات، وتخفيض أدائها.

فقدان العضلات

الساركوبينيا، أو ضمور اللحم، هو المصطلح الذي يصف فقدان العضلات المصاحب للشيخوخة؛ فنحن نفقد حوالي 1% من عضلاتنا كل سنة بعد فترة منتصف العمر`

لا شك في أن فقدان العضلات جزء طبيعي إلى حد ما من الشيخوخة، والذي ينشأ من تغييرات في عدة هرمونات، بما فيها هرمون النمو، وهرمونات الأندروجين. لكن عندما تصبح العضلات مقاومة لتأثيرات الأنسولين، يتضمن هذا مقاومة للتأثيرات البنائية للأنسولين، وتفقد العضلات الإشارة القوية للنمو.

ومن أجل الحفاظ على العضلة أو نموها، يجب أن تنتج العضلة بروتينًا خلويًا كافيًا لتعويض أي فقدان للبروتينات. تعرف هذه الظاهرة باسم دوران البروتين، ويمكن أن يكون الدوران سلبيًا (تفقد العضلة بروتينات أكثر من التي تبنيها)، أو محايدًا (فقدان البروتين يقابله بناء البروتين)، أو إيجابيًا (تبني العضلة بروتينات أكثر من التي تفقدها). يحفز الأنسولين بناء البروتين العضلي، بينما يمنع تراجع البروتين العضلي، مما يبقي العضلة في حالة محايدة لدوران البروتين، إن لم تكن حالة إيجابية. لكن هذا كله يتوقف بالتأكيد على حساسية العضلة واستجابتها للأنسولين. فالأشخاص المصابون بمتلازمة الأنسولين، بعيدًا عن تأثيرات الشيخوخة، لديهم زيادة نسبية في

هـدم البروتين العضلي، مقارنة بالأشخاص الحساسين للأنسولين في السن نفسها[19]. بعبـارة أخـرى، إذا كنـت مقاومًا للأنسوليـن، ستواجـه صعوبة أكبر فـي تعزيز النمو العضلي أو حتى الحفاظ على الكتلة العضلية.

الأنسولين ولاعبو كمال الأجسام: قصة حب

لاعبو كمال الأجســام المتنافسون (وغير المتنافسين)، كباقي الرياضيين، مهتمـون بأي إســتراتيجية تعطيهم ميـزة. وتتضمن هذه الإســتراتيجية أحيانًا اســتخدام مــواد ممنوعة مثل الســتيرويد البنائــي، وهرمون النمو البشري؛ وقد يلجأ البعض للهرمونات غير الضارة ظاهريًّا مثل الأنسولين. قدرة الأنســولين على تحفيز النمو العضلي الهيكلي فعالة، لكن (كما آمل أن يكون هذا واضحًا الآن!)، عندما يرتفع مســتوى الأنسولين بشكل دائم، يكـون الأنســولين بعيدًا كل البُعد عن كونه حميدًا. ســيحتاج المســتخدم الواعــي إلى التفكيــر في التأثيرات الأخــرى غير النمــو العضلي، بما في ذلك مقاومة الأنســولين، وارتفاع كوليســترول الدم، وارتفاع ضغط الدم، والخرف، وما إلى ذلك. لكن مهلًا! ستكتســب عضلات كبيرة على الأقل ... وهذا بالتأكيد لن يســتمر طويلًا بعد أن تزيد مقاومة الأنسولين التدريجية من صعوبة الحفاظ عليها.

الألم العضلي الليفي

الألم العضلي الليفــي هو من أكثر اضطرابات الألم المنتشرة. قد يرد المصاب بالألم العضلي الليفي على سؤال "كيف تشعر؟" بـ"أنا أتألم" ببساطة. يصاحب الألم العضلي المنتشــر عادة الإعياء، ومشكلات في الذاكــرة، والاضطرابات المزاجية. وعلاوة على ما تسببه هذه الأعراض من إحباط، لا يجد الكثير من المصابين بالألم العضلي الليفي أي تفسيــر لسبــب ألمهم؛ حيث يختبــر بعضهم هذه الحالة بعد الجراحــة، أو العدوى، أو الصدمــة الجسديــة، لكن في الحالات الأخرى، لا يكون هنــاك سبب واضح، غير أن هنــاك نتائج حديثة جدًّا تشير إلــى أن متلازمة مقاومة الأنسولين قد تكون سببًا للألم العضلــي الليفي. وفي مقالــة بعنــوان "Is Insulin Resistance the Cause of Fi-

bromyalgia: A Preliminary Report"، كشف الباحثون أن المصابين بالألم العضلي الليفي أكثر عرضة لمواجهة صعوبة في التحكم في مستويات الأنسولين والجلوكوز[20].

لا شك في أن متلازمة مقاومة الأنسولين يمكن أن تلحق الضرر بعضلاتنا؛ حيث يؤدي الأنسولين دورًا كبيرًا في إبقاء العضلات سليمة وقوية. ولن يكون لعضلاتنا أي فائدة بالطبع دون هيكل صلب يسمح لها بالحركة؛ وهذا الهيكل توفره عظامنا ومفاصلنا.

الأنسولين والعظام والمفاصل

لا يقتصر أداء عظامنا على تزويدنا بهيكل لأجسامنا، ما يسمح لنا بالوقوف والحركة، لكنها تحمي أعضاءنا، وتخزن المعادن، وتنتج خلايا الدم الحمراء والبيضاء أيضًا. فالعظام، مثل معظم الأنسجة، تتغير باستمرار. وتحتاج العظام السليمة، مثل العضلات التي تحتاج بشدة إلى البروتين، إلى دوران في النسيج العظمي: فالعظام تتآكل باستمرار، وتعيد بناء محتوياتها، ويضاف الكالسيوم والمعادن الأخرى إليها ويؤخذ منها. وهذا يتضمن نشاط خليتين مهيمنتين: بانيات العظم، التي تقوي وتبني العظام الجديدة لتحل محل القديمة، وهادمة العظم، التي تأكل العظام القديمة. ويضمن هذان النوعان من الخلايا امتلاكنا كتلة عظمية كافية وصحية.

لم ينل مؤشر أنسولين العظام قدر الاهتمام الذي ناله مؤشر أنسولين العضلات تقريبًا؛ ولهذا لا توجد معرفة كافية بمقاومة أنسولين العظام، غير أننا بدأنا نتعلم الكثير، ومن الواضح أن الأنسولين يساعد على الحفاظ على الكتلة العظمية. فالتعاون المثمر بين وظائف بانيات العظم وهادمات العظم، ولو جزئيًّا على الأقل، ناتج عن تأثير الأنسولين المتفاوت على كل واحدة منهما، بينما يحفز الأنسولين نشاط الخلية البانية للعظم[21]، ما يعزز نمو العظام، يمنع الأنسولين نشاط الخلية الهادمة للعظم[22]، وهذا يمنع تآكل العظام، وبمساعدة كل من بانيات العظم وهادماته، يزيد الأنسولين من الكتلة العظمية بتعزيز النمو ومنع فقدان العظام.

هل يمكن للعظام تحديد الحساسية للأنسولين؟

علاوة على دور بانيات العظم الأساسي في عملية بنائه، فإنها تفرز أيضًا هرمونًا يسمى الأوستيوكالسين. وفي دراسة أجريت على الفئران، حسن حقن هرمون الأوستيوكالسين متلازمة مقاومة الأنسولين، ومنع بداية النوع الثاني من السكري[23]. المثير للاهتمام هو أن الصلة مستمرة لدى البشر ـ الأشخاص الذين لديهم مستويات منخفضة من الأوستيوكالسين أكثر عرضة للإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين والعكس صحيح[24]. أهمية هذا الاكتشاف قد ترجع إلى الدور الذي يؤديه فيتامين D؛ فقد تحتاج بانيات العظم إلى فيتامين D لإنتاج هرمون الأوستيوكالسين[25]. لا شك في أن هذا قد يفسر صلة فيتامين D الوثيقة بتحسين الحساسية للأنسولين؛ حيث كشفت دراسة أجريت على الفتيان في عام 2019 أن متلازمة مقاومة الأنسولين لها صلة وثيقة بنمو العظم المعرض لخطر التآكل في أثناء مرحلة البلوغ[26].

الكتلة العظمية منخفضة الكثافة

سمع الكثير منا عن هشاشة العظام، وهي حالة تكون فيها العظام نحيفة وضعيفة. ونختبر مع هشاشة العظام قلة النسيج العظمي؛ وهي حالة تكون فيها العظام أنحف وأضعف من المعدل الطبيعي، لكنها لم تصل بعد لمرحلة هشاشة العظام.

وعلى الباحثين الذين يستكشفون تأثير متلازمة مقاومة الأنسولين على صحة العظام التصدي لمضاعفات وزن الجسم. وسواء كانت الأجسام أثقل من الدهون أو من العضلات، تمتلك الأجسام الأكبر حجمًا عظامًا أكبر؛ وتصاحب متلازمة مقاومة الأنسولين نسبة دهون الجسم الأعلى[27]. فقد كشفت أدلة كثيرة أنه في الوقت الذي قد يمتلك فيه المصابون بمتلازمة مقاومة الأنسولين كتلة عظمية عادية (أو حتى أعلى من المستوى العادي)، الأمر الذي قد ينتج عن الحركة بجسم أثقل، ـ فالمفارقة ـ هي أنهم يمتلكون قوة عظمية أقل، ويكونون أكثر عرضة للإصابة بالكسور[28]. ومع ذلك، ليس هناك إجماع بين الباحثين على ما يحدث لصحة العظام في حالة متلازمة مقاومة

الأنسولين. توضح عدة تقارير اكتشافات متباينة[29]، وإن كان قدر من هذا الإشكال يرجع إلى الأدوية المختلفة التي يأخذها المصاب بمتلازمة مقاومة الأنسولين[30].

بخلاف تحريك أجسامنا، للكتلة العظمية تأثير كبير على الأشخاص الذين يواجهون الأمراض المهددة لحياتهم، والتي تتطلب عمليات قوية ومغيرة للحياة. فالأشخاص المصابون باللوكيميا تحديدًا، وهو سرطان خلايا الدم، يحتاجون إلى زراعة النخاع العظمي، والتي تعني أن عظامهم تمتلئ بخلايا شخص آخر. أراد مجموعة من الباحثين فهم الفرق بين الأشخاص الذين يفقدون الكتلة العظمية والذين لا يفقدونها في أثناء هذه العملية. والمثير للاهتمام هو أنهم وجدوا أن المرضى المصابين بمتلازمة مقاومة الأنسولين أكثر عرضة لانخفاض كثافة الكتلة العظمية مقارنة بالأشخاص الحساسين للأنسولين. وفي الواقع، شكلت متلازمة مقاومة الأنسولين الفرق الوحيد بين هاتين المجموعتين[31].

الفُصال العظمي

من المسلم به أن صحة العظام الجيدة ضرورية لجودة الحياة العالية، والعظام تكون بلا فائدة دون مفاصل صحية تحركها. فالفُصال العظمي، أو فقدان الغضروف المفصلي، كان يعتبر مرضًا ناتجًا عن التآكل والتلف الشديدين؛ ونظرًا لأن الفُصال العظمي شائع الحدوث مع السمنة، افترض الكثير من الأطباء أنه نتيجة طبيعية لحمل المفاصل وزنًا زائدًا عن الحد لفترة طويلة جدًّا. غير أن الفُصال العظمي يُنظر إليه بشكل متزايد على أنه مرض أيضي. مفاصلنا حساسة أيضًا، مثل الكثير من الأنسجة، للإشارات الأيضية، بما في ذلك الأنسولين. وقد كشفت دراسة أجراها باحثون على مجموعة كبيرة من الأفراد السمينين أن المصابين بالفُصال العظمي كانوا أكثر عرضة لأن يكون لديهم أعلى مستويات الأنسولين[32].

ومن الأجزاء الرئيسية للمفصل الغضروف: النسيج الضام الناعم والمرن الذي يبطن نهايات العظام التي تشكل المفصل. الخلايا الأساسية للغضروف تسمى الخلايا الغضروفية، وهي حساسة للأنسولين بكل تأكيد. فالخلايا الغضروفية مسئولة عن تكوين الغشاء الغضروفي والحفاظ عليه، والمعروف بالنسيج العظمي؛ ويتكون هذا النسيج العظمي بالأساس من الكولاجين والمواد التي تحتاج إليها الخلايا الغضروفية لتكوين الجلوكوز. وتحتاج الخلايا الغضروفية للأنسولين لامتصاص هذا الجلوكوز[33]؛

ولا يمكن للخلية الغضروفية المقاومة للأنسولين الحفاظ على هذا النسيج العظمي، ولهذا يضعف الغضروف.

من الأجزاء الرئيسية الأخرى للمفصل، بخلاف غشائه، هو "شحم" المفصل - السائل الزلالي. يتكون السائل الزلالي من خلايا متخصصة تسمى الخلايا الزليلية، والتي تؤدي دورًا أساسيًّا، مثل الخلايا الغضروفية، في مساعدة المفصل على العمل جيدًا. وعندما تتعرض الخلايا الزليلية لمستويات عالية من الأنسولين، تهاجمها الخلايا المناعية التي تزيد الالتهاب في المفصل وتخفض إنتاج السائل الزلالي[34]. ومن دون هذا السائل الزلالي، تتحرك المفاصل بصعوبة.

وينبغي ألا نخلط بين الفُصال العظمي والتهاب المفاصل الروماتويدي الذي هو أحد أمراض التهاب المفاصل المزمنة. ونظرًا لما يسببه التهاب المفاصل الروماتويدي من التهاب، فإنه يزيد من احتمالية الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين (سنناقش دور الالتهاب في مقاومة الأنسولين في الجزء الثاني). وفي الواقع، نشاط وشدة المرض يمكن أن يزداد ويضعف بمرور الوقت، وستصبح مقاومة الأنسولين أشد حدة أو أقل حدة وفقًا لذلك أيضًا[35].

حل مشكلة والتسبب في مشكلة أخرى

يأخذ الكثير من الأشخاص الذين يعانون آلامًا في المفاصل دواء جلوكوزامين بمختلف أنواعه، والذي *قد* يحسن صحة المفاصل ويخفف من آلامها، رغم عدم وجود أدلة قاطعة على ذلك[36]. لكن على الرغم من *احتمالية* تحسين دواء جلوكوزامين من صحة مفاصلك، فهناك احتمالية كبيرة لزيادة دواء جلوكوزامين من درجة مقاومة الأنسولين لديك[37]. والأدلة ليست ملتبسة على الإطلاق - فالجلوكوزامين يقلل من حساسية الجسم للأنسولين على مستوى البشر والقوارض.

النقرس

النقرس نوع من أنواع أمراض التهاب المفاصل، والذي تتجمع فيه بلورات حمض اليوريك في المفصل ويصاحبه التهاب. فالمفاصل الأكثر تعرضًا للإصابة هي

الموجودة في أطرافك، بما في ذلك قدماك (خاصة إصبع القدم الكبير)، والكاحلان، والأصابع، والمعصمان.

يُفرز حمض اليوريك عادة بواسطة الكليتين في البول، ثم يتخلص منه الجسم؛ غير أن مقاومة الأنسولين تغير هذه العملية، وهذا يجعل الكليتين تجمعان حمض اليوريك بدلاً من إفرازه[38]. ثم يتراكم حمض اليوريك في الدم، ويستقر في المفاصل المذكورة للتو، وهذا يثير رد فعل التهابيًّا موضعيًّا والذي يسبب أعراض النقرس المتمثلة في الاحمرار والتورم.

إن عضلاتنا، وعظامنا، وجلدنا بينها قاسم مشترك - فجميعها يحافظ على "ترابط" الجسم ما يسمح له بالعمل كوحدة واحدة. ويتطلب هذا النسيج الضام أنشطة الأنسولين للحفاظ على قوته ووحدته، وإن كان هذا ليس مقصورًا على الأنسجة العضلية والعظمية والجلدية الضخمة والمرنة هذه. فبعد أن استعرضنا الأنسجة التي تغطي أجسامنا وتحركها، دعونا نغص في أعماق الجسم لرؤية كيف تحول متلازمة مقاومة الأنسولين الأنسجة التي تغذينا وتنظف أجسامنا.

الفصل السابع

صحة الجهاز الهضمي والكليتين

إن الأمعاء والكليتين مهمة للغاية للحياة، وتتشاطر مهمة إبقاء أجسادنا نظيفة. فهي تعمل على منع المواد الضارة من دخول أجهزتنا وإبعادها عن الجسم. والأمر المؤسف هو أنها عرضة لمقاومة الأنسولين. وهناك نسبة صادمة (63%) من الأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين (النوع الثاني من السكري) يمرون بمشكلات في الجهاز الهضمي، وهي أيضًا سبب رئيسي للفشل الكلوي؛ لذا فإن استجابتنا للأنسولين مرتبطة بشدة بصحة الجهاز الهضمي والكليتين؛ إذا توقعنا من هذه الأعضاء أن تؤدي وظائفها على النحو الأفضل، فإننا نحتاج إلى إبقاء السيطرة على الأنسولين.

الأنسولين والهضم

تتضمن القناة الهضمية أعضاء عدة، بدءًا من الفم إلى فتحة الشرج، بالإضافة إلى أعضاء أخرى ذات صلة، مثل الكبد والمرارة والبنكرياس. وتتعاون هذه الأعضاء معًا لهضم الطعام وامتصاص العناصر الغذائية من الأحشاء وضخها إلى الدم، وتتضمن هذه العملية خطوات مختلفة ومتعددة: نحن نهضم ونبلع طعامنا (بينما تبدأ الإنزيمات في لعابنا عملية الهضم)، ويتحرك الطعام عبر الأمعاء وتفرز غدد محددة مواد

هضميـة في الأمعاء، وتفـكك هذه المواد الطعام إلى جزيئـات أصغر، ثم تتحرك هذه الجزيئـات الصغيرة عبر خلايا الأمعاء وإلى الـدم، وكل خطوة مرتبطة بالخطوة التي قبلهـا بحيث تعمل الخطوات معًا بشكل متضافر، ويمكـن لمقاومة الأنسولين أن تسبب المشكلات لهذه الأعضاء جميعًا.

ارتجاع المريء

تفزر المعدة عصارة شديدة الحموضة من أجل هضم الطعام، ويمكن للمعدة أن تتعامل مـع هذه الحموضة لأنهـا مبطنة بطبقة مخاطية واقية وسميكـة، لكن المريء لا يمكنه تحملها؛ لـذا تغلق مجموعة من العضلات تسمى العضـلات العاصرة المريئية السفلى المـريء من المعدة، ومع ذلك، لا يزال بالإمكان أن تنثر محتويات المعدة (أو ترتجع) إلـى المريء؛ ونظرًا لأن المريء لا يتمتع بالحمايـة من الخليط شديد الحموضة، فإن المريء السفلي يمكنه أن يصاب بالتقرحات بسبب هذا الخليط.

ويمر بعض (حوالي 40%) البالغين الأمريكيين بحالة حرقة المعدة باستمرار، وهو العرضـ الشائع لارتجاع المريء[1]. حين نتذكـر أن أكثر من نصف البالغين الأمريكيين مقاومـون للأنسولين، فإنه ليس من المفاجئ أن نعلـم أن متلازمة الأيض تتعلق بشكل كبيـر بارتجاع المـريء وبنظيره من الأمراضـ المزمنة، الارتجاع المعـدي المريئي[2]. عمليًّا، هناك عرضان رئيسيان لمتلازمة الأيض مرتبطان: السمنة الحشوية، ومقاومة الأنسولين. قد تكون علاقة مقاومة الأنسولين بالسمنة الحشوية أسهل في الفهم؛ حيث إن وجود مزيد من الدهون في المنطقة الوسطى قد يضغط على الأنسجة المحيطة، بما فيهـا المعدة، ما يزيد من ضغط المعدة، ويرخي العضلات العاصرة المريئية السفلى. وكما ذكرت في نقاط عديدة، وكما سنرى بتفصيل أكبر في الفصل التالي، فإن مقاومة الأنسوليـن يمكن أن تؤدي إلـى السمنة الحشوية، لكن - وهذا مهـم - رغم أن السمنة الحشويـة قد تكون مسببًـا واضحًا لارتجاع المريء، فإنه لا يحـدث من تلقاء نفسه في أثنـاء بحثهم للعوامل المتغيرة العديدة في أسلـوب الحياة، اكتشف الأطباء في تايوان أن مقاومة الأنسولين، بعيدًا عن السمنة الحشوية أو ضغط الدم أو المتغيرات الأخرى، تزيد من خطورة الإصابة بارتجاع المريء بنسبة 15% تقريبًا؛ باختصار، يزداد ارتجاع المريء لدى الأشخاص، بينما تزداد مقاومة الأنسولين لديهم سوءًا[3].

وعلى مدار الوقت، يبدأ الطرف السفلي من المريء بالدفاع عن نفسه ضد ارتجاع المريء بتغيير الطبقة الخارجية للخلايا، وتحويلها إلى بطانة أقوى تشبه بطانة الأمعاء. وهذه الحالة تعرف باسم مريء باريت، وهي حالة أكثر انتشارًا مع مقاومة الأنسولين[4]. قد لا يكون مريء باريت حالة خطيرة أو مهددة للحياة بحد ذاتها، رغم أنه يمكن أن يسبب الألم والضيق في أثناء البلع. ومع ذلك، فإنه بمجرد أن تبدأ الخلايا التغير، فإنها قد تستمر في هذا، ويحتمل أن تصبح خبيثة. ولذا، فإن الخوف الحقيقي بشأن حالة مريء باريت هو احتمالية تطوره إلى سرطان المريء[5].

خزل المعدة

لنستمر في رحلتنا عبر القناة الهضمية، ولدفع الطعام الذي تناولناه عبر الأمعاء وخارج الجسد في النهاية، فإن الأمعاء تنقبض وتنبسط بشكل مستمر في نمط من الحركة القسرية يطلق عليها الحركة الدودية. ومن أحد المضاعفات الخطيرة المحتملة حين تعجز فيه الأمعاء، وعادة المعدة، وتصبح غير قادرة على نقل الطعام إلى الأمام يسمى خزل المعدة، وينتج عن هذا تخلف الطعام واحتمالية تكثفه وتحوله إلى كتلة صلبة يطلق عليها البازهر، والتي يمكن أن تسد الممرات الضيقة بينما تتحرك، ببطء وبشكل مؤلم، عبر الأمعاء.

ويعد السكري مسببًا شهيرًا لخزل المعدة، وعند الأشخاص المصابين بالسكري. يعتقد أن حالة خزل المعدة تحدث بسبب ضرر قد يحدث لأعصاب محددة، يعرف باسم الاعتلال العصبي[6]. في هذه الحالة، يصبح العصب المتحكم في المعدة، العصب المبهم، متضررًا، وبالتالي يكون أقل قدرة على تحفيز انقباضات المعدة والحركة الدودية. يحتمل أن يكون هذا التلف العصبي نتيجة لفائض السكر في الدم الذي يميز مرض السكري، لكن حتى الأنسولين بمفرده له تأثير. وفي إحدى الدراسات، أعطى الباحثون مَنْ خضعوا للبحث حقنًا من الأنسولين لتوليد فرط سكر اصطناعي في الدم، مثل ما يصاحب مقاومة الأنسولين، فتباطأت حركة الطعام عبر أمعائهم بنسبة 40% [7].

الجانب السيئ لإخراج الجلوكوز من الجسم

من المثير للاهتمام أن الأمعاء والكليتين هما "أماكن الهجوم" حين يتعلق الأمر بالتحكم في الجلوكوز في الجسم، الأمر الذي يؤثر على الأنسولين. ونظرًا لأن الأنسولين مقترن بالجلوكوز (أي أن زيادة الجلوكوز تزيد بدورها من الأنسولين)، فإنه من المثير للاهتمام أن نلاحظ أن هناك فئتين من الأدوية تحاولان السيطرة على معدلات الجلوكوز والأنسولين، وهناك إستراتيجية ناجحة وفعالة تتم في الأمعاء وهي إلغاء مفعول هضم الجلوكوز (أي، استخدام مثبطات ألفا جلوكوزيداز)، وإجباره على أن يظل ثابتًا في الأحشاء، وبالتالي منعه من الدخول إلى مجرى الدم. وللأسف، فإن الجلوكوز غير المهضوم يسفر عما يسمى "الإسهال التناضحي"[8]. والإستراتيجية الثانية هي دفع الجلوكوز *خارج* الدم بإجبار الكليتين على إخراج جلوكوز الدم في البول بكميات عالية للغاية، ومن المأساوي أنه بدفع الجلوكوز إلى المسالك البولية، فإن البكتيريا الموجودة هناك باستمرار تنشط في وسط كل هذا الجلوكوز، ما يزيد من احتمالية إصابة الشخص بالتهاب المسالك البولية[9]. لذا، سواء بتحريك الجلوكوز إلى الجسم أو إخراجه منه، فإن القنوات الهضمية والمسالك البولية مهمان للسيطرة على معدلات الجلوكوز والأنسولين.

وبالطبع، لا يمكن للأمعاء أن تستوفي دورها فعليًا دون بعض المساعدة. فالأمعاء بمفردها هي في الأساس عبارة عن أنبوب يمر عبره الطعام والفضلات النهائية في أجسادنا - لذا فهي تنقل المواد فحسب وتمتص العناصر الغذائية والماء، ولكي يحدث الهضم الجيد قبل الامتصاص، فإن الأمعاء تعتمد على أعضاء عديدة سنتناولها الآن.

الأنسولين والكبد

إذا كنا سنقيم أعضاء الجسد حسب عدد العمليات الفسيولوجية التي تتعامل معها، فسيحتل الكبد المرتبة الأولى، فالكبد ضروري لإزالة السموم من الدم، وتنظيف خلايا الدم القديمة، وتخزين الفيتامينات، وتأييض العناصر الغذائية (أي، التعامل مع الدهون والبروتينات والكربوهيدرات) وأكثر من هذا بكثير. وقد يرجع سبب كون الكبد

يحظى بهذا الاهتمام الطبي والثقافي، جزئيًّا إلى انخراطه واسع النطاق في عمليات مهمة عديدة للغاية. وفي بعض الثقافات الشرقية، هناك مصطلح شائع يستخدم للتودد *jigar tala* أي "صاحب الكبد الذهبي!"، وهي كلمة تصف بها شخصًا مميزًا بالنسبة لك.

ويحتمل ألا يصاب الناس بمقاومة الأنسولين في الجسد ككل دون أن يكون الكبد مقاومًا للأنسولين، وقد يكون الكبد هو أول الأعضاء المصابة بهذه المقاومة[10]. وحين يستشعر الكبد السليم وجود الأنسولين في الدماء، يمتص الجلوكوز - ولا يستخدمه على الفور، لكن يخزنه كطاقة احتياطية للجسم. ويحول بعضًا من هذا الجلوكوز إلى مادة تسمى الجلايكوجين، وهي ذرات جلوكوز عديدة ومترابطة، تساعد على تخفيض معدل الأنسولين. ومع ذلك، بمجرد أن يصبح الكبد مقاومًا للأنسولين، فإنه يبدأ الدخول في حالة مرضية للغاية تزيد من الجلوكوز والدهون في الدم، بالإضافة إلى تغيير حجم كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (ما - كما ناقشنا من قبل - يمكن أن يزيد من خطورة تصلب وضيق الأوعية الدموية - انظر الفصل الثاني)[11].

من الطبيعي أن يتم الاحتفاظ بالجلايكوجين من أجل تخزين طاقة احتياطية في كبدنا وعضلاتنا. وحين يشعر الجسد بأنه يحتاج إلى الطاقة - استجابة للجلوكوز المنخفض في الدم أو التوتر أو لمساعدتنا على الهضم - فإن الجلايكوجين يتحول إلى جلوكوز، ويطلق في مجرى الدم. ومع مقاومة الأنسولين، سيتوقف الأنسولين عن توجيه الكبد بأن يستوعب ويخزن هذا الجلوكوز كجلايكوجين. وفي غياب هذه الإشارة - حتى مع ارتفاع معدلات الدم المحمل بالجلوكوز والأنسولين - يبدأ الكبد تفكيك الجلايكوجين بحيث يطلق كجلوكوز في الدم، ما يزيد من معدلات الجلوكوز ويرفع معدلات الأنسولين.

ومع الدهون، هناك مشكلة مختلفة، فكما ذكرنا، حين يأتي الأنسولين إلى كبد معافى، فإن الكبد يأخذ فائض الجلوكوز ويحوله إلى دهون. وسيخزن بعضًا من هذه الدهون في الكبد، وسيمرر بعضهما الآخر في الدم[12]. ومع الفرط التقليدي لسكر الدم الذي يصحب مقاومة الأنسولين، فإن هذه العملية تحدث أكثر من المعتاد. وبتعبير آخر، يرسل فائض الأنسولين إشارة إلى الكبد بأن يولد دهونًا أكثر، وينتج عن هذا السيناريو مشكلتان رئيسيتان محتملتان، فرط شحميات الدم، ومرض الكبد الدهني.

فرط شحميات الدم

وقد ناقشنا دور مقاومة الأنسولين في التسبب في عسر شحميات الدم من قبل (انظر الفصل الثاني) - يغير الأنسولين بشكل سلبي نمط الكوليسترول في الدم، ومن ناحية أخرى، فإن *فرط* شحميات الدم يعني أن يكون هناك فرط في دهون الدم بشكل عام، وغالبًا ما يكون محملاً بالبروتينات الشحمية (كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة، ومسببه كوليسترول البروتين الدهني ضئيل الكثافة).

حين يولد الكبد الدهون من أي مصدر، فإنه يولد في الشائع دهنًا مشبعًا يطلق عليه حمض النخيل، وهذا ليس حمضًا حميدًا - فهو دهن مشبع متزايد في الدم يحتمل أن يكون مسببًا للأمراض ويزيد من الالتهابات والمضاعفات القلبية الوعائية ويفاقم مقاومة الأنسولين. ومن المهم أن أذكر أن هذا يمكن أن يحدث حتى حين لا يتناول الشخص أية دهون على الإطلاق. (فالدهن المشبع في الدماء ليس مشابهًا للدهن المشبع في النظام الغذائي، وهذا ما سنعيد مناقشته).

مرض الكبد الدهني غير الكحولي

بدلًا من أن يفرز الكبد الدهون في الدم، فمن الممكن أن يخزنها، وإذا خزن الكبد كمية مفرطة منها، سيبدأ فقدان أدائه الوظيفي، وقد يصاب بالكثير من المضاعفات الخطيرة. وبالنسبة للكبد، فإن مصطلح الدهون "المفرطة" يعني أن الدهون تمثل نسبة تتراوح من 5% إلى 10% من إجمالي وزنه .

وتاريخيًّا، كان ينظر إلى إصابة الكبد الدهني على أنها تتعلق حصريًّا بتعاطي الكحول، فلا يوجد نسيج آخر يمكن أن يؤيض الكحول بخلاف نسيج الكبد، وعلى مدار الوقت يؤدي تعاطي كمية مفرطة من الكحول بالفعل إلى تراكم الدهون في خلايا كبدك، ويعرف هذا بمرض الكبد الدهني الكحولي. ومع ذلك، يمكنك أن تصاب بمرض الكبد الدهني، حتى إذا كنت لا تشرب الكحول. ففي العقود الحديثة، شهدنا تحولًا؛ إذ أصبح هناك 1 من كل 3 أشخاص تقريبًا في الولايات المتحدة الأمريكية مصاب بمرض الكبد الدهني غير الكحولي[13]. ويزيد هذا العدد كل عام، ويحتمل أن يكون أكثر انتشارًا مما نعتقد، باعتبار أن هذا المرض يكون خاملًا سريريًّا في أوائل مراحله. وهذا أمر ملحوظ للغاية؛ فهو مرض لم يسمع عنه منذ 30 عامًا، وهو الآن الاضطراب الأكثر شيوعًا في الكبد في الدول الغربية[14]، وله علاقة كبيرة بمقاومة الأنسولين.

الفركتوز: السكر المضر بالكبد

الفركتوز مشابه للكحول لكن ليست له آثار ثمالة، وما يشترك فيه الاثنان هو المكان الذي تتم فيه "معالجتهما"؛ حيث تحدث عملية أيضهما في الكبد. ومن المؤسف أن للكبد خيارات محدودة للغاية لتأييض الفركتوز والكحول؛ فأغلب ما لا يستخدم لتوليد الطاقة يتحول إلى دهون. وبالطبع، كما أن الكحول يسبب مرض الكبد الدهني، فإن الاستهلاك العالي للفركتوز هو مساهم محتمل في مرض الكبد الدهني غير الكحولي[15]. الفركتوز مؤثر للغاية في جعل الكبد دهنيًّا، لدرجة أن أسبوعًا واحدًا من تناول الأطعمة عالية الفركتوز كافٍ لجعل الكبد أكثر دهنية بشكل ملحوظ.

وقد نشرت دراسة استثنائية عام 2009 اكتشفت تأثير الفركتوز مقابل تأثير الجلوكوز على الدهون الحشوية[16]. وقد شرب الأشخاص الخاضعون للدراسة مشروبات تحتوي إما على الجلوكوز وإما الفركتوز، وبشكل غير مفاجئ، زادت أوزانهم جميعًا. ومع ذلك، فإن النتيجة المثيرة للاهتمام هي مكان تراكم الدهون. وفي حين أن من تناولوا المشروبات المحتوية على الجلوكوز أصيبوا بدهون أكثر تحت الجلد، فإن من تناولوا المشروبات المحتوية على الفركتوز ـ كما خمنت ـ ولدوا دهونًا حشوية أكثر. ومن المأساوي أننا نستهلك الفركتوز الآن بشكل أكبر بأضعاف مما كنا نستهلكه منذ جيل مضى[17]. وبخلاف السكر (الذي يحتوي نصفه على الفركتوز)، فإن السبب الأكبر هو حبنا لعصير الفواكه، فالعديد منا يعتبرونه مشروبًا صحيًّا، لكن جميع عصائر الفاكهة هي مصدر محتمل لسكر الفركتوز الخام. (وللأسف، سوء فهمنا هو جزء أساسي من كون مرض الكبد الدهني غير الكحولي في تزايد عند الأطفال بالإضافة إلى البالغين)[18]. ومن المأمول أن يحثك هذا على التفكير مرتين قبل تناول كوب عصير التفاح، ناهيك عن إعطائه لأطفالك! [19] ومع ذلك، هذه ليست دعوة لتجنب الفاكهة، فنظرًا لمحتوياتها من الألياف والفركتوز القليل نسبيًّا، فإن ثمرة الفاكهة مختلفة تمامًا عن عصيرها ـ في الحقيقة، تناول ثمرة الفاكهة الكاملة أفضل من تناولها كعصير لأنه يقلل من خطورة الإصابة بالسكري؛ لذا تناول الفاكهة التي تحبها، ولا تصنع منها عصيرًا.

مصنع الكحول في معدتك

تخيَّل أنك لم تشرب الكحول، ومع ذلك أصبت بمرض الكبد الدهني الكحولي. هذا هو ما حدث مع رجل في الصين، حيث حار العلماء في فكرة أن الشخص الواعي الخاضع للدراسة ليس واعيًا تمامًا؛ فقد كان مستوى كحول الدم لديه مرتفعًا رغم أنه لم يشرب أي كحوليات[20]. ومن المثير للدهشة أن الرجل كان في جسده مستوى عالٍ من البكتيريا المعوية (الكلبسلية الرئوية) التي تخمر الجلوكوز لإنتاج مستويات عالية من الكحول، ما يسهم في الإصابة بمرض الكبد الدهني. وهو ليس بمفرده ـ ففي هذه الدراسة، وجد العلماء أن هناك نسبة تصل إلى 60% من الأشخاص الخاضعين للدراسة والمصابين بالكبد الدهني، وكان في أجسادهم البكتيريا ذاتها.

كونك مقاومًا للأنسولين هو عامل التنبؤ الأقوى للإصابة بمرض الكبد الدهني غير الكحولي، فمقاومة الأنسولين تزيد من خطورة الإصابة بهذا المرض بمعدل 15 مرة، مقارنة بالشخص الحساس تجاه الأنسولين. وبشكل حاسم، وفي حين أن كل الأشخاص البدناء يعانون الكبد الدهني غير الكحولي، فإنه حتى الأشخاص النحفاء، إذا كانوا مقاومين للأنسولين، لديهم احتمالية أكبر للإصابة بمرض الكبد الدهني غير الكحولي. وفي الحقيقة، إذا شخص الإنسان النحيف بهذا المرض، فهذه علامة شبه أكيدة على أن الشخص يعاني مقاومة الأنسولين، ويحتمل أن يصاب بالنوع الثاني من السكري.

كان الكبد الدهني يعتبر في السابق مجرد عارض جانبي حميد لأمراض أخرى، لكن الدراسات الأخيرة دحضت هذه الفكرة، فمرض الكبد الدهني غير الكحولي بمثابة بوابة لاضطرابات الكبد التي يحتمل أن تكون مهددة للحياة، وجميعها مرتبطة بمقاومة الأنسولين[22]. بمجرد أن يصاب الشخص بمرض الكبد الدهني غير الكحولي، فإن الكبد يمكن أن يلتهب لاحقًا، ويمكن أن يؤدي هذا المرض، إذا كان مزمنًا، إلى تليف الكبد. إن نصف المصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي جميعًا سيصابون بتليف الكبد[23]. وبعد هذا، فإن خُمس الأشخاص المصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي، سيصابون بتشمع الكبد، ثم الفشل الكبدي المحتمل، ما يتطلب زراعة كبد

ليعيشوا. وفي بعض الحالات، قد يتفادون الإصابة بالفشل الكبدي لكنهم يصابون بسرطان الكبد[24] - وهذه ليست بالمقايضة الجيدة.

فيروس الالتهاب الكبدي C

اضطرابات الكبد التي تناولناها هي مشكلات تطورت على مدار الوقت نتيجة مقاومة الأنسولين. ومع ذلك، هناك مسببات عديدة معروفة لعدوى الكبد ليست لها أي علاقة بمقاومة الأنسولين: فيروسات الالتهاب الكبدي. وفي حين أن مقاومة الأنسولين هي بالتأكيد ليست لها صلة *بإصابة الشخص بالمرض*، فإن هناك أدلة محدودة على أن مقاومة الأنسولين قد تجعل العدوى أسوأ. على سبيل المثال، المرضى المصابون بفيروس الالتهاب الكبدي c، ولديهم مقاومة للأنسولين يصابون بأسوأ درجات التليف الكبدي[25]. والأكثر من هذا أن مقاومة الأنسولين قد تخفف من فوائد الأدوية المضادة للفيروسات[26].

الأنسولين والمرارة

المرارة، التي تقع أسفل الكبد، هي بمثابة المساعد الشخصي للكبد؛ ويعملان معًا لهضم الدهون التي نأكلها، بشكل ملائم. والدور الرئيسي للمرارة هو تخزين العصارة الصفراء، وهو سائل يفرزه الكبد. وغالبًا ما تكون هذه العصارة عبارة عن ماء وأملاح والبيليروبين (مادة مشكلة من خلايا الدم الحمراء القديمة) والدهون. تتعاون هذه المواد جميعًا لاستحلاب الدهون في الأمعاء، لكي يتم امتصاصها وإخراجها إلى الجسم. وبكون المرارة مستودع العصارة الصفراء، فإنها تسمح للجسم بهضم الدهون بشكل أسرع مما إذا أجبر الكبد على إفراز الكمية المطلوبة كل مرة.

يحدث الاضطراب الأكثر شيوعًا للمرارة حين يصبح قوام المزيج شديد السيولة للعصارة الصفراء، سميكًا للغاية، ما ينتج عنه تشكل الحصوات.

حصوات المرارة

يمكن أن تصبح العصارة الصفراء عرضة لتشكل الحصوات بطريقتين: قد يفرز الكبد كمية زائدة من الكوليسترول، أو ربما لا تنقبض المرارة بما يكفي لدفع العصارة الصفراء إلى الأمعاء، وتؤثر مقاومة الأنسولين على هاتين الوظيفتين.

أولًا، لننظر إلى هذا الموقف مع الكوليسترول الزائد. يمكن لحصوة المرارة أن تتشكل إذا كانت العصارة الصفراء غنية للغاية بالبيليروبين أو الكوليسترول، والكبد مسئول عن إزالة خلايا الدم الحمراء القديمة من الجسد، والبيليروبين جزء من خلية الدم الحمراء المتحللة - ليس لمقاومة الأنسولين أي علاقة بهذا (على حد علمي). ومع ذلك، فإن الأنسولين له تأثير هائل على معدل إفراز الكوليسترول في الكبد. ويمكن للكوليسترول إما أن يدخل الدم وإما يتحرك إلى العصارة الصفراء ويخزن في المرارة. ولذا، بينما يصبح الجسم مقاومًا للأنسولين وتتصاعد مستويات الأنسولين، يبدأ الكبد إفراز معدلات كوليسترول أعلى من الطبيعي، ما يمكنه أن يجعل العصارة الصفراء تحتوي على معدلات عالية من الكوليسترول.

اكتشفت دراسات عديدة على البشر أن مقاومة الأنسولين من أكبر عوامل الخطورة للإصابة بحصوات المرارة[27]، وهي حصوات من الكوليسترول في الغالب، النوع الأشيع من الحصوات على نطاق العالم. حتى أن هناك أدلة واضحة في دراسات الحيوانات على أن الأنسولين ومقاومة الأنسولين يسببان تكون حصوات المرارة بشكل مباشر[28]. وفي دراسة أخرى، قام العلماء باستخدام فئران معدلة جينيًّا بحيث تكون لديها مقاومة للأنسولين في الكبد فقط. وقد أطعموا هذه الفئران حمية غذائية من الوجبات الغنية بالكوليسترول. وأصيبت الفئران المصابة بمقاومة الأنسولين، الأنسولين في الكبد، بحصوات كوليسترول ضخمة[29].

عادة ما يمكن للمرارة أن تقلل من فرص الإصابة بالحصوات بالانقباض لضخ العصارة الصفراء إلى الأمعاء، وهذا يضمن أن مكونات العصارة الصفراء، مثل الكوليسترول، أمامها وقت أقل في التكتل وتشكيل الحصوات.

حصوات المرارة: ما علاقة الدهون بها؟

لحصوات المرارة علاقة وطيدة بالدهون الغذائية. فبعد أن تتشكل الحصوة في مرارة الشخص، غالبًا ما يشعر بألم حاد، وهو شعور ناتج عن محاولة المرارة لإخراج العصارة الصفراء إلى الأمعاء. بينما تسد الحصوة المسار.

ومع ذلك، فإن الدهون الغذائية هي الطريقة الأفضل لمنع تشكل حصوات المرارة. فحين يتناول الشخص الدهون، تفرغ المرارة مكوناتها بنفسها؛ وتزيد الدهون الغذائية من حركة المرارة (أو من وتيرة انقباضاتها)، ما يساعد على منع تشكل الحصوات.

وكل هذه هي أسباب زيادة تشكل الحصوات عند الأشخاص المتبعين لحمية غذائية منخفضة الدهون والسعرات الحرارية من أجل إنقاص الوزن (وهذا شائع للغاية)، وفي النهاية، قد يتطلب الأمر إزالة المرارة لديهم[30].

يبطئ الأنسولين من حركة المرارة. ففي الحقيقة، كلما زادت مقاومة الأنسولين لدى الفرد، انقبضت المرارة - وهذا صحيح حتى لدى الأشخاص الذين لم يشخصوا بمقاومة الأنسولين[31]. وقد أظهرت الأبحاث أنه حتى حقن الأنسولين الذي يمتد لأربع ساعات، يولد حالة حادة من فرط الأنسولين، ما يخفض وتيرة أداء المرارة[32].

الحمل وحصوات المرارة

يزيد الحمل من خطورة الإصابة بحصوات المرارة أو بالعصارة الصفراء ذات القوام الأكثر سمكًا والتي يطلق عليها "الكدارة الصفراوية"، وهي تحذير مبكر لتشكل الحصوات[33]. ومن المثير للاهتمام أن الكدارة الصفراوية تتحلل لتصل إلى قوامها الطبيعي بمجرد انتهاء الحمل، وبالعودة إلى الفصل الرابع، ما الأمر الآخر الذي يزداد سوءًا خلال فترة الحمل ويتحسن بمجرد ولادة الطفل؟ نعم، مقاومة الأنسولين. في الحقيقة، مقاومة الأنسولين هي العامل الأكثر تنبؤًا للإصابة بالكدارة الصفراوية وربما يكون هو السبب الرئيسي لتشكل الحصوات المتعلقة بالحمل[34].

الكبـد ضروري لتنظيم عمليات غذائية عديدة (مثـل السيطرة على جلوكوز الدم) ولإزالـة سموم محددة من الـدم. ومع ذلك، فإنه حين يتعلق الأمر بتنقية الدم، لا يعمل الكبـد بمفرده - تحمل الكليتـان أغلب أعباء "التنقية" وبالطبع، تتطلب معدل أنسولين طبيعيًّا لتعمل بشكل مناسب.

صحة الكليتين

فـي حين أن الكليتين ليستا جزءًا من جهازنا الهضمي، فإنهما تشغلان المساحة ذاتها في الجسم وتشترك مع الكبد في الدور ذاته، وهو إزالة السموم ونواتج الأيض من الدم، وإخراجهـا عبر البول. وبجانب قيـام الكليتين بدور جهاز التنقيـة، فإنهما منخرطتان فـي عدد كبير من العمليات الجسدية. فهما تساعـدان على تنظيم حجم الدم، وصحة العظام، وموازنة حموضة الدم، وأكثر من هذا. باختصار، حين لا تعمل الكليتان جيدًا، فإن الجسد لا يعمل جيدًا.

حصوات الكلى

مـن المؤسـف أن الكليتين لهمـا دور كبير في مشكلـة يعتبرها العديـدون أكثر مشكلة مؤلمـة يمكن أن يعانيها المرء: إخراج حصوات الكلى. (فـي الحقيقة، اسأل أي سيدة مرت بتجربة الإنجاب وتجربة التخلص من حصوة من الكلى - أراهنك أنها ستقول إن إخراج الحصوات كان أسوأ).

قبـل خروج الحصوة المؤلـم من الكلى إلى المرحاض، لا بد أنها تشكلت في الكلى، وهي عملية تعرف باسم "التحصي البولي"، وفي هذه العملية تصبح مقاومة الأنسولين عاملًا؛ لأنها تؤدي إلى حدوث تغيرين جسديين دقيقين يهيئان الظروف المثالية لتشكل حصوات الكلى.

أولاً، يزيد معدل الأنسولين المرتفع من مقدار الكالسيوم في الدم. ويمكن أن يسبب المقـدار المفرط من الكالسيوم في الدم مشكلات عديدة، بمـا فيها التأثير سلبًا على القلـب؛ كما يشكل الكالسيوم النـوع الأكثر شيوعًا من حصوات الكلى، ونظرًا لأن معدل الكالسيـوم المرتفـع في الدم يسبـب الأمراض، فـإن الكليتين تنقيان الـدم من بعض الكالسيـوم، وتخرج هذا المعدل الفائض بكميات صغيـرة عبر البول. وبطبيعة الحال، بينما تتصاعد معدلات الكالسيوم في الدم، تنقي الكليتان معدلًا أكبر من الطبيعي من

الكالسيوم. وفي النهاية، نصل إلى درجة يصبح فيها البول المتدفق للخارج حديثًا مفرط التشبع بالكالسيوم، وفي هذه المرحلة، يبدأ الكالسيوم تشكيل بلورات في الكلى تتحول إلى حصوات.

وهناك طريقة محددة تؤدي بها زيادة الأنسولين إلى زيادة الكالسيوم، وهي مثيرة للاهتمام. يزيد الأنسولين من معدلات هرمون الجار درقي[35] (يمكن أن يسبب هذا الهرمون بدوره، مقاومة الأنسولين [36]) وإحدى الوظائف الرئيسية لهذا الهرمون هي زيادة الكالسيوم في الدم بزيادة معدل الكالسيوم الذي نمتصه من الطعام في أمعائنا وبزيادة امتصاص الكالسيوم من عظامنا.

والرابط الثاني بين مقاومة الأنسولين وحصوات الكلى هو تأثيرها على معدل حموضة أو قلوية البول، أو حموضة الدم. نتيجة انخراط الكليتين في موازنة حموضة الدم في الجسم بشكل ملائم - البول أكثر حموضة من بقية أنحاء الجسم. ونحن لا نملك سوى فكرة مبهمة عن طريقة ارتباط مقاومة الأنسولين بالتغيرات في حموضة البول. ومن المرجح أن هذا يحدث لأن الكليتين في حالة مقاومة الأنسولين تكونان أقل قدرة على إفراز جزيئات تتصدى لأحماض البول. ونظرًا لأن حموضة البول تتغير لتصبح أكثر قلوية، فإن البول يمكن أن يفكك عددًا أقل من الجزيئات المتعددة (الكالسيوم واليوريت وغيرهما)، ونتيجة لهذا، تبدأ الحصوات في التشكل.

الفشل الكلوي

هو فقدان مميت لأغلب الوظائف، بما فيها القدرة على تنقية الدم. والنوع الثاني من السكري هو السبب الأكثر شيوعًا - لذا حين نتذكر أن النوع الثاني من السكري هو مقاومة الأنسولين، فمن المفاجئ قليلاً أن مقاومة الأنسولين تزيد من خطورة الفشل الكلوي بنسبة 50% [37]. وكلما ازدادت مقاومة الأنسولين سوءًا، زادت الخطورة؛ فأغلب الأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين معرضون لخطورة أكبر بـ 4 أضعاف للإصابة بالفشل الكلوي مقارنة بمن لديهم مقاومة طفيفة في الأنسولين[38]. والمهم أن هذا يحدث حتى حين تكون معدلات الجلوكوز لا تزال على طبيعتها.

إن الطريقة المحددة لكون مقاومة الأنسولين تؤدي إلى الفشل الكلوي غير مفهومة بعد، ورغم أن هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن الفشل الكلوي ينتج عن مضاعفات محددة محفزة بمقاومة الأنسولين، مثل فرط ضغط الدم، وفرط شحوم الدم، فإنه قد

يحدث ببساطة بسبب فرط الأنسولين. ويمكن للأنسولين أن يزيد من حجم الأجهزة المنقية للدم في الكليتين[39]، ما يزيد من صعوبة مرور الجزيئات من الدم إلى البول.

ولا يمكنني بحق أن أبالغ في توضيح مدى أهمية هذا الأمر. فمقارنة بمن لديهم كليتان صحيتان تؤديان وظائفهما، فإن المصابين بالفشل الكلوي تزداد احتمالية وفاتهم بمعدل 3 مرات، لذا يجب أن تكون لدينا رغبة في تشخيص أي عامل خطورة، مثل مقاومة الأنسولين، في أسرع وقت ممكن. إذا كنا نعتمد فقط على الأمور المشتبهة المعتادة لتحديد الخطورة (أي معدل عال من الجلوكوز بما يكفي للإصابة بالنوع الثاني من السكري)، فمن المرجح أن يكون الأوان قد فات. ولا بد من قياس معدلات الأنسولين، التي يمكن أن تشير إلى مقاومة الأنسولين قبل أعوام من ارتفاع معدلات الجلوكوز.

إن أجهزتنا البولية والهضمية لها دور في عمليات أساسية ضرورية للصحة الجيدة: نقل العناصر الغذائية إلى الجسم وعبره، وإزالة المخرجات الناتجة عن هضم وتأييض هذه العناصر. حين تبدأ مقاومة الأنسولين تغيير وظائف هذه الأجهزة، فإن العمليات الهضمية والبولية تصبح معرضة للخطر، ما يغير من طريقة هضمنا وامتصاصنا للأطعمة، ويغير من عملية تنقية الكليتين للمخرجات وتنظيم حموضة الدم. وبالطبع، بمجرد أن يهضم الطعام، ويدخل الدم، يتحول إلى مواد خام يستخدمها الجسم أو يخزنها - وبناءً على ما نأكله، يمكن أن يكون هذا مهمًّا للنتائج الأيضية.

الفصل الثامن

المتلازمة الأيضية والسمنة

زادت التوعية بالمتلازمة الأيضية بعد أن كانت مبهمة في السابق، وزادت المؤلفات الطبية التي تناقش طبيعة المتلازمة الأيضية، وأصبحت معروفة حتى في الوسائل الإعلامية المتخصصة؛ حيث يصاب بها واحد من كل ثلاثة بالغين أمريكيين، ولدى 90% من البالغين تقريبًا عرض واحد على الأقل من أعراض المتلازمة الأيضية، فالمتلازمة الأيضية هي مجموعة من الاضطرابات. وتعرف منظمة الصحة العالمية المتلازمة الأيضية وفقًا لمعيارين: أولاً، يجب على المريض أن يكون مصابًا باثنين من الأعراض التالية: ارتفاع ضغط الدم، أو عسر شحميات الدم، أو السمنة البطنية، أو انخفاض مستويات البروتين في البول؛ وثانيًا، يجب على المريض أن يكون مصابًا بمتلازمة مقاومة الأنسولين.

تؤدي الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين واثنين من الأعراض المذكورة للتو إلى الإصابة بالمتلازمة الأيضية. (في الواقع، تُشكل متلازمة مقاومة الأنسولين جزءًا رئيسيًّا من المتلازمة الأيضية؛ لدرجة أنها كانت تعرف باسم متلازمة مقاومة الأنسولين).

والسمنة بدورها لا تحتاج إلى أي تعريف - فهي مثل الشرير الذي يحب الجميع أن يكرهه (حتى لو كان ذلك غير عادل أحيانًا). فالسمنة أصبحت منتشرة للغاية، لدرجة أن احتمالية إصابة الشخص بالسمنة أكبر من الجوع[1]. فالسمنة هي نسبة دهون زائدة في الجسم، وهي أفضل مثال للتداعيات الأيضية لمتلازمة مقاومة الأنسولين وفرط

أنسولين الدم؛ والأنسولين، من بين تأثيراته الكثيرة، مدافع قوي عن نمو الخلايا الدهنية، ويمنع هذه الخلايا من تبادل الدهون ليستخدمها الجسم، ويشير له بالنمو. لكن، كما سنرى، على الرغم من أن السمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين متلازمتان عادة، فإن علاقتهما معقدة على نحو مدهش.

"أنسولين غير كافٍ"

التعبير الشائع مع النوع الثاني من السكري هو أن "المريض ليس لديه أنسولين كافٍ". وهذا التعبير غير الموفق مضلل بدرجة كبيرة. وعلى الرغم من أن بعض المصابين بالنوع الثاني من السكري قد يعانون انخفاض مستويات الأنسولين على نحو خطير بسبب الاختلال الوظيفي لخلايا البيتا في البنكرياس، فإن خلايا البيتا لدى الغالبية العظمى منهم تعمل بشكل مثالي؛ ولا يمكنهم إنتاج قدر كافٍ من الأنسولين للتغلب على متلازمة مقاومة الأنسولين الكبيرة على مستوى الجسم. لكن هذا النمط "غير الكافي" هو ما يؤدي لعلاج النوع الثاني من السكري بالأنسولين، والذي، كما ستعرف، يزيد من مقاومة المريض للأنسولين بشكل أسرع وأسوأ.

إعطاء الشخص المصاب بمقدمات السكري وفرط أنسولين الدم، أو المصاب بالنوع الثاني من السكري، كمية أكبر من الأنسولين هو مثل إعطاء شخص مصاب بفرط نشاط الغدة الدرقية ـ المرض الذي يتسم بزيادة هرمونات الغدة الدرقية ـ المزيد من هرمونات الغدة الدرقية. بعبارة أخرى، هذا غير منطقي بالمرة. بدلًا من الادعاء بأنه لا "يوجد أنسولين كافٍ"، فالعبارة الأصح التي ستؤدي إلى العلاجات الأفضل من علاج الأنسولين هي: "الأنسولين أقل فاعلية ـ دعونا ننظر إلى العلاجات الأخرى".

السمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين: العلاقة معقدة

العلاقة بين متلازمة مقاومة الأنسولين والسمنة معقدة مثل كل علاقة مثيرة ـ إنها مثل سؤال الدجاجة والبيضة الخاص بمن جاء أولًا.

لوحظ على مدار قرن أن السمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين متلازمتان (هذا تبسيط مبالغ فيه). ولا شك في أن نسبة الدهون الزائدة في الجسم مرتبطة بمتلازمة مقاومة الأنسولين. معظم الأفراد المصابين بزيادة الوزن أو البدناء يعانون متلازمة مقاومة الأنسولين (70% تقريبًا)، ونظرًا لأن متلازمة مقاومة الأنسولين وثيقة الصلة بنسبة الدهون الزائدة في الجسم، حاول علماء كثيرون معرفة السبب؛ لكننا بدأنا ننظر فقط إلى علاقة السمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين على أنها علاقة عرضية خلال الثلاثين عامًا الماضية أو أكثر. وقد استنتج الكثير من هؤلاء الباحثين أن السمنة تؤدي إلى الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين، وهذه هي وجهة النظر السائدة بالطبع؛ وعادة ما يظهر مصطلح متلازمة مقاومة الأنسولين الناتجة عن السمنة في هذا المجال البحثي. ويولد البحث عن هذا المصطلح على شبكة الإنترنت آلاف النتائج للأبحاث في مجال الطب الحيوي، التي يشير الكثير منها إلى أن الحساسية للأنسولين تتحسن بسبب إنقاص الوزن.

لكن، كما أشرت، المسألة ليست بهذه البساطة. بالنظر إلى البيانات من هذه *الأبحاث نفسها*، من الممكن أيضًا الاستنتاج بأن إنقاص الوزن حدث *بسبب* تحسين الحساسية للأنسولين - وليس العكس. وبالطبع توجد بعض الدراسات التي تثبت احتمالية أن متلازمة مقاومة الأنسولين قد تسبق اكتساب الخاضعين للدراسات للوزن (أو قد تسبق متلازمة مقاومة الأنسولين إنقاص الخاضعين للدراسات للوزن)[2]. وقد أجرى بعض العلماء دراسة لقياس متغيرات عدة لدى مجموعة من الأطفال، ثم أجروا دراسة متابعة بعد 10 سنوات تقريبًا. فحتى في حالة عدم تغير وزن الأطفال أو زيادة أوزانهم وفقًا للمعدل نفسه، فإن الأطفال الذين سجلوا أعلى مستويات من الأنسولين كانوا أكثر عرضة لاكتساب أعلى وزن. وفي الواقع، في دراسة مشابهة، على الرغم من أن وزن الأطفال كان مشابهًا في البداية، فإن الأطفال الذين سجلوا أعلى مستويات من الأنسولين كانوا أكثر عرضة للإصابة بالسمنة في مرحلة البلوغ بمعدل 36 مرة[3].

غير أن البيانات تكون مبهمة عندما ننظر إلى البالغين، لكن هناك دراسة مثيرة للاهتمام توضح بعض الأشياء. فبدراسة البالغين على مدى سنوات عديدة، وجد العلماء في بوسطن أنه في حالة انخفاض الأنسولين، كان اكتساب الوزن أبطأ؛ وفي حالة ارتفاع الأنسولين، كان اكتساب الوزن أسرع[4]. غير أنه عندما يكتسب البالغون وزنًا أزيد من أي وقت مضى، ويبلغ الوزن الزائد حدًّا معينًا، يفقد الأنسولين قوته التنبؤية[5]،

ويعرف هذا الحد باسم "الحد الشخصي للدهون"، ويمثل ذلك نوعًا من أنواع الحرب الباردة بين أنسجتنا الدهنية ومتلازمة مقاومة الأنسولين (سنعيد مناقشة هذا الموضوع بالتفصيل في الفصل الحادي عشر).

وعلى الرغم من وجود أدلة قوية على أن ارتفاع مستوى الأنسولين في الدم يسبق السمنة، وبالتالي يمكن أن يكون سببيًّا، فإن وجهة النظر هذه ليست أكيدة. (لمزيد عن وجهة النظر هذه، أوصي بقراءة كتاب "جاري توبيس" *Good Calories, Bad Calories*، أو كتاب الدكتور "جيسون فونج" *The Obesity Code*، أو كتاب الدكتور "ديفيد لودفيج" *جائع دائمًا؟**، أو كتاب الدكتور "ستيفن جيونيت" *The Hungry Brain*). وتوجد نظرية أخرى تحظى بقدر أكبر من الشهرة والقبول بين المهنيين في المجال الصحي وعامة الناس على حد سواء - ونحن تمسكنا بهذه النظرية لعقود.

لماذا نصاب بالسمنة؟

تاريخ أبحاث وعلاج السمنة مبهر بقدر ما هو مؤسف، وكان هناك قبول على نطاق واسع بأن السمنة مشكلة هرمونية جزئيًّا على الأقل؛ وفي عام 1923، ذكر الدكتور "ويليام فالتا"، دكتور الأمراض الباطنية البارز في مدينة فيينا، أن "السمنة ... (تتطلب) وجود بنكرياس سليم"[6] (سأضيف أنه كان يعني "الهرمونات من البنكرياس"). لكن في منتصف القرن العشرين، حدث تحول جذري في نمط التفكير الذي استقر على المبدأ السائد الحالي - مبدأ "السعرات الحرارية الداخلة والخارجة" القائل بأن السمنة تكون نتيجة استهلاك سعرات حرارية أكبر من التي يتم حرقها. بعبارة أخرى، تقول النظرية إننا إذا أكلنا طعامًا أكثر من الذي نحرقه، سنكتسب الدهون؛ ولا يمكننا حرق الدهون إلا إذا أكلنا طعامًا أقل من الذي نحرقه.

وتبدو هذه النظرية منطقية إلى حد معين بالنظر إلى أننا نعرف دهون الجسم بأنها مخزن السعرات الحرارية البيولوجية - وهو مكان لتخزين السعرات الحرارية للاستخدام المستقبلي. وعلاوة على ذلك، تناسب هذه النظرية فهمنا لاستخدام الطاقة وتخزينها، فإذا وضعت كمية أقل من الخشب (الوقود) في النار، سيحترق القليل منه، وللأسف، تتجاهل هذه النظرية العمليات المعقدة في الجسم التي تنظم كيف يستخدم الوقود؛ ويكون الجسم أعقد من نار المخيم.

---

* متوافر لدى مكتبة جرير.

وفي النهاية، تحدد الهرمونات ما يفعله الجسم بالغذاء الذي نأكله ونخزنه - سواء كان يبني كتلة عضلية أكبر، أو كتلة عظمية أكبر، أو يزيد من نسبة دهون الجسم، أو يستهلكها كمصدر للحرارة، وما إلى ذلك. وهناك آلاف من الهرمونات المعروفة، التي يكتشف العديد منها طوال الوقت، وعلى الرغم من أن معظم الهرمونات ليست لها علاقة بكيفية استخدامنا للسعرات الحرارية، فإن الكثير منها يتعلق بكيفية استخدامنا للهرمونات، ولا توجد إشارة تعزز الخلايا الدهنية على النمو بقدر ما يفعله الأنسولين.

مقاومة اللبتين

كان هرمون اللبتين (كلمة لبتين مأخوذة من اللاتينية leptos التي تعني النحيف) يعتبر الحل المثالي لتفشي السمنة، فهرمون اللبتين هو حل بالنسبة لعدد قليل جدًّا من الناس الذين يفتقرون للقدرة على إنتاج اللبتين، لكنه ليس كذلك بالنسبة للغالبية العظمى من الناس الذين يعانون مشكلات في الوزن.

وفي الواقع، *ارتفعت* مستويات اللبتين لدى معظم الأشخاص البدناء ولم تنخفض. لكن اللبتين لم يعد فعالًا لدى الأشخاص البدناء بقدر ما كان فعالًا في تنظيم الشهية والعمليات الأيضية. وإحدى العمليات الأساسية هي تثبيط اللبتين للأنسولين المفرز؛ يفترض أن يمنع اللبتين إفراز الأنسولين، والذي سيساعد على إبقاء الشخص نحيفًا[7]. لكن إذا زادت كميات اللبتين لفترة طويلة جدًّا، فسيصبح الجسم مقاومًا للبتين، وتقل قدرة اللبتين تدريجيًّا على منع إفراز الأنسولين[8]، وهو ما يؤدي إلى اكتساب الدهون.

وللأسف، هذه حلقة مفرغة. إذا نشأت مقاومة اللبتين نتيجة المستويات المرتفعة للبتين بشكل دائم، فما الذي يزيد من مستويات اللبتين بالأساس؟ الأنسولين بالطبع؛ يحفز الأنسولين إنتاج اللبتين من الأنسجة الدهنية بطبيعة الحال؛ لذلك يؤدي فرط الأنسولين إلى ارتفاع مستويات اللبتين.

وأوضح الأمثلة للكيفية التي يؤدي بها الأنسولين إلى اكتساب دهون الجسم هما النوعان المعتادان لداء السكري. (تذكر أن النوع الأول هو داء انخفاض مستويات الأنسولين بشدة، والنوع الثاني هو داء فرط الأنسولين).

وما دام قد حصل مريض النوع الأول من داء السكري على حقن الأنسولين، لا يمكنه أن يصبح سمينًا، ولا حتى نحيفًا. في الواقع، بعض المصابين بالنوع الأول من داء السكري يدركون هذه الحقيقة ويكونون عازمين على البقاء نحيفين، لدرجة أنهم يأخذون جرعات غير كافية من الأنسولين عن قصد لكي يتجنبوا اكتساب الدهون بغض النظر عن كمية الطعام أو نوع الطعام الذي يستهلكونه[9]؛ وهذا اضطراب في الأكل يسمى النهام العصبي السكري. وعادة ما يظهر النوع الأول من الاضطرابات في العقد الثاني حين يزيد وعي الشخص، في سن المراهقة، بصورة الجسم أكثر من أي وقت مضى. وللأسف، على الرغم من حفاظ الشخص على نحافته بقدر ما يريد، يختبر الشخص فرط سكر الدم - ويمكن أن ترتفع مستويات الجلوكوز عن المعدل الطبيعي بمقدار عشر مرات. وعلى الرغم من أن هذا الكتاب يركز على سلبيات فرط الأنسولين، فإن فرط الجلوكوز يمثل مشكلة أيضًا. فمعظم الأشخاص المصابين بالنهام العصبي السكري المزمن يعانون الفشل الكلوي، والعمى، بل من الممكن أن يضطروا إلى بتر في أحد الأطراف. وعلاوة على ذلك، وبصرف النظر عن الجلوكوز، يؤدي فرط الأنسولين أو نقص الأنسولين إلى تغيرات خطيرة في درجة حموضة الدم، وهذا يسبب الحماض المميت.

وعلى النقيض من المصابين بالنوع الأول من داء السكري الذين يبقون نحفاء دون الأنسولين، سيكتسب المصابون بالنوع الثاني من داء السكري الذين تم وصف الأنسولين كعلاج لهم الوزن[10]. والهدف بالنسبة لهؤلاء المرضى هو إيجاد نظام العلاج بالأنسولين الذي يؤدي إلى اكتساب أقل قدر ممكن من الدهون. ما إن يبدأ المصابون بالنوع الثاني من داء السكري بملاحظة اكتساب الوزن، قد يحاول البعض تصحيح المشكلة بتناول كميات أقل من الطعام، لكن بما أن حقن الأنسولين تزيد من مقاومة أجسام المرضى للأنسولين، فإنهم سيحتاجون إلى كمية أكبر من الأنسولين لضبط جلوكوز الدم، وحتى تناول كميات أقل من الطعام لن يكفي لمنع اكتساب الدهون الناتج عن الأنسولين[11].

والخلاصة هي أنه حين تتعلق المسألة بدهون الجسم، يكون هرمون الأنسولين العامل الأساسي - إذا ارتفع مستوى الأنسولين، تزيد نسبة الدهون في الجسم؛ وإذا انخفض مستوى الأنسولين، تنخفض نسبة الدهون في الجسم. ولا شك في أن الأنسولين بارع في زيادة نسبة دهون الجسم؛ لدرجة أن الكميات المتزايدة منه تزيد نسبة دهون الجسم حتى إذا لم يتغير عدد السعرات الحرارية المستهلكة[12]. ولتوضيح هذه النقطة، إذا وصل عدد السعرات الحرارية في النظام الغذائي لشخص إلى 2500 سعر حراري، والذي يبقي مستوى الأنسولين منخفضًا، سيصبح هذا الشخص أنحف من الشخص الآخر الذي يصل عدد السعرات الحرارية في نظامه الغذائي إلى 2500 سعر حراري، والذي يبقي مستوى الأنسولين مرتفعًا. (سننظر إلى هذا النظام الغذائي بالتفصيل في الجزء الثاني). ولتوضيح الأمر ببساطة: يجعل الأنسولين المغذيات تخزن كدهون.

كما سنرى لاحقًا، لا يزال صحيحًا أن السمنة تؤدي حتمًا إلى مقاومة الأنسولين، لكن من المهم أن نفهم أن العكس صحيح أيضًا، وهذا النمط البديل يتجاوز مسألة الاختلاف في الألفاظ. إنه يمثل تحولاً جوهريًا في نظرتنا للعلاقة بين السمنة ومتلازمة مقاومة الأنسولين؛ وهذا سيحول نظرتنا لأسباب متلازمة مقاومة الأنسولين ويعطينا فهمًا أفضل لكيفية علاجها.

في الواقع، نحن وصلنا إلى هذه المرحلة، فمع النظر إلى متلازمة مقاومة الأنسولين على أنها الطرف الشرير، حان وقت النظر إلى القصة الأصلية: كيف فشلت عملية جميلة وطبيعية مثل تحفيز الأنسولين لهذه الدرجة؟

الجزء الثاني

الأسباب

ما الذي يجعلنا مقاومين للأنسولين من الأساس؟

الفصل التاسع

كيف يؤثر العمر والصفات الوراثية على الأنسولين

لقد رأينا – إلى الآن – أن مقاومة الأنسولين هي أساس العديد من الأمراض المزمنة التي أصبحت شائعة للغاية للأسف؛ ولذا فإن السؤال هو: كيف وصلنا إلى هذه الحالة؟ وما الذي يجعل الجسم مقاومًا للأنسولين بالتحديد؟ والأهم، هل يمكن منعه؟

نظرًا إلى مدى شيوع مقاومة الأنسولين، فقد كرس الباحثون اهتمامًا جذريًّا لفهم طريقة الإصابة بها، وكانت بعض من اكتشافاتهم غير متوقعة (مثل الدور الفعلي للصفات الوراثية – ملحوظة: هذا الدور ليس مهمًّا كما تعتقد)، بينما كانت الاكتشافات الأخرى أقرب إلى كونها إعادة اكتشاف لدروس الماضي (كأهمية أسلوب الحياة الصحي). والأكثر من هذا أنه في حين أن بعضًا من مسببات مقاومة الأنسولين غير قابلة للتجنب، فحمدًا لله أن هناك مسببات أخرى تحت سيطرتنا، وكلها تستحق الاكتشاف.

ولنبدأ بمناقشة الأمور التي لا نستطيع فعل شيء بِشأنها! جميعنا يكبر في السن، وكلنا نرث جينات آبائنا الجيدة والسيئة، ونيتي في هذا الفصل ليست تثبيط عزيمتك؛ بل بالأحرى، أريد أن أجعلك تدرك العوامل التي تحت سيطرتك، بحيث تكون (كما أتمنى!) أكثر إصرارًا بكثير على جعل التغييرات التي *تستطيع* السيطرة عليها تستحق.

الصفات الوراثية

الصفات الوراثية قد تدفعك للشعور بالإحباط بسبب والديك.

ولا يوجد شك في أنه إذا كان والدك ووالدتك مصابين بمقاومة الأنسولين، فإنه يحتمل أن تعانيها أيضًا. وفي دراسة لمقاومة الأنسولين على الأطفال الصغار، تبين أن الأطفال الذين لديهم أحد والديهم مصاب بمقاومة الأنسولين كانوا أنفسهم أكثر مقاومة للأنسولين، مع كون مستويات الأنسولين في أثناء الصيام أعلى بنسبة 20% تقريبًا من مستوياته لدى الأطفال الذين لا يعاني آباؤهم مقاومة الأنسولين[1]. وهناك دراسات أخرى اكتشفت دور الصفات الوراثية العائلية بطريقة مقنعة نسبيًّا - بالنظر إلى التوائم المتطابقة. وكما تتوقع، فإن الأفراد المتشابهين جينيًّا، لكنهم نشأوا في منازل مختلفة، لديهم احتمالية أعلى بالإصابة بالمشكلات الصحية ذاتها، بما فيها مقاومة الأنسولين[2].

من المثير للاهتمام أن التحورات الجينية التي تسبب مقاومة الأنسولين، نادرة للغاية - فهي تشكل نسبة 5% من جميع حالات النوع الثاني من السكري (وحتى حالات أقل من الإصابة بمقدمات السكري/مقاومة الأنسولين)[3]. وبالنسبة لبقيتنا ممن يعانون مقاومة الأنسولين "الشائعة"، والتي هي الغالبية العظمى من الحالات، فإن جيناتنا ليست مهمة بقدر ما نفعله بها - تلك المعركة القديمة بين الجينات والبيئة: الطبيعة مقابل التربية. وبتعبير آخر، امتلاكك جينات يحتمل أن تزيد من فرص إصابتك بمقاومة الأنسولين، يختلف عن وضع هذه الجينات في أسلوب الحياة الخاطئ، فقراراتنا اليومية على أقل تقدير تحظى بأهمية جيناتنا نفسها، كما سنرى.

العرق

من المثير للاهتمام أن هناك أعراقًا محددة - والتي يمكنها أن تحمل سمات جينية معينة وعديدة، - يرجح أن تصبح مقاومة للأنسولين. وهناك دراسة ملحوظة قارنت حساسية الأنسولين (من بين الأمور الأخرى) للأعراق الأربعة البارزة في الولايات المتحدة الأمريكية - الإسبان والآسيويين والأفارقة و"القوقازيين" (أو بتعريف أدق "الأوروبيون الشماليون")[4]. ورغم أن جميع المجموعات تمتلك وزن الجسم نفسه ونسبة الخصر إلى الورك نفسها، فإن المجموعة الأكثر مقاومة للأنسولين كانت المجموعة الخاصة بالأمريكيين من أصل إسباني، والمجموعة التي أتت في الترتيب

الثاني من حيث الإصابة بمقاومة الأنسولين كانت الخاصة بالآسيويين الأمريكيين، وهذا أمر مثير للاهتمام لأنهم كانوا ضمن المجموعة ذات المستويات الأدنى من حيث وزن الجسم (رغم عدم وجود دلالة إحصائية على ذلك) ونسبة الخصر إلى الورك. وكان الأفارقة الأمريكيون هم ثالث أكبر مجموعة تعاني مقاومة الأنسولين، وكان القوقازيون المجموعة الأقل مقاومة للأنسولين. وفي أغلب المجموعات، كانت السمنة ونسبة الخصر إلى الورك متعلقتين بشكل كبير بمقاومة الأنسولين، وهذا أمر متوقع. ومع ذلك، فإن المجموعة الآسيوية يبدو أنها لا تلعب بالقواعد ذاتها، فقد كانت هذه المجموعة لديها أدنى معدلات في نسبة الخصر إلى الورك ومؤشر كتلة الجسم، ومع ذلك، ومن المثير للدهشة، كان أفرادها أكثر قابلية للإصابة بمقاومة الأنسولين. (سنناقش المزيد حول نسبة الخصر إلى الورك في الفصل 11).

لكن هذه الدراسة لم تتضمن أعراقًا أخرى تستحق الذكر، أي هنود البيما، وهم السكان الأمريكيون الأصليون الذين يعيشون في جنوب أريزونا. ولهذه المجموعة النسبة الأكبر في الإصابة بمقاومة الأنسولين من أي جماعة في أمريكا. إن مقاومة الأنسولين مشكلة شائعة بين هذه المجموعة لدرجة أن الأطفال في سن الرابعة يشخصون بالنوع الثاني من السكري[5].

الملاحظة الأكثر شيوعًا لمقاومة الأنسولين بين هنود البيما وسكان أمريكا الأصليين الآخرين أدت في ثمانينيات القرن الماضي لما يعرف الآن بنظرية "النمط الجيني المقتصد"[6]. فالنمط الجيني هو مصطلح علمي يعني ببساطة "الجينات التي لدينا"، وقد فرضت النظرية في محاولة لفهم سبب كون بعض الناس، مثل الأمريكيين الأصليين، لديهم خطر جماعي ملحوظ لمقاومة الأنسولين، والنوع الثاني من السكري. وفي أساسها، بنيت النظرية على فكرة أنه بسبب الدورات المتكررة لفترات "الوفرة أو الندرة" - أوقات يكون فيها الطعام شحيحًا وتتخللها لحظات قليلة من الوفرة - يطور الناس القدرة على تخزين الطاقة بفاعلية من الطعام كالدهون. وهذا يسمح للشخص بأن يحظى بطاقة يستخدمها خلال الأوقات التي يكون فيها الطعام غير كافٍ، ومستويات الأنسولين العالية التي تتماشى مع مقاومة الأنسولين تشير إلى الجسم أن يخزن الطاقة.

ومع ذلك، فإن هذه النظرية ليست مثبتة على الإطلاق، وتم تحديها بشكل متكرر. وعلى النقيض، هناك الأشخاص الذين لديهم معدلات عالية من مقاومة الأنسولين

لكنهم لم يمروا أبدًا بدورات الوفرة أو الندرة بسبب موقعهم. وخير مثال على هذا هو سكان جزر المحيط الهادئ، فبعضهم لديه أعلى معدلات من مقاومة الأنسولين في العالم، رغم أنهم يعيشون في مناخ ومكان يقدمان وفرة من النباتات والأسماك الصالحة للأكل طوال العام[7]. وقادت هذه الظاهرة بين سكان جزر المحيط الهادئ، الباحثين إلى التساؤل عما إذا كانت مقاومة الأنسولين بين فئات سكانية محددة لا ترتبط كثيرًا بقابلية جيناتهم لتخزين الدهون مثلما هي الحال مع تكيفهم على تناول أطعمة محددة.

وهذه النظرية البديلة مبنية على الحقائق الواقعية ذاتها بأن مقاومة الأنسولين أصبحت شائعة للغاية بين الأشخاص الذين أصبحوا يتبعون الحمية الغربية منذ عهد قريب. إن مقاومة الأنسولين أقل نسبيًّا بين الأشخاص ذوي السلالات الأوروبية؛ ولذا فإن النظرية تشير إلى أنه في حين أن هذه السلالات الأوروبية كان لديها وقت أطول للتأقلم على الأطعمة التي يمكن أن تزيد الأنسولين، وتؤدي إلى السكر، فإن الفئات السكانية التي بدأت تناول هذه الأطعمة مؤخرًا (خلال الأعوام المائة الماضية أو ما شابه) تعاني عواقب أكثر حدة. تكشف المقارنة داخل الفئات السكانية المتعددة أن الأفراد الذين هاجروا واتبعوا الحمية الغذائية الأوروبية لديهم جميعًا معدلات أعلى في مقاومة الأنسولين من نظرائهم من دول المنشأ الذين يتبعون نظامًا غذائيًّا وأسلوب حياة تقليديًّا بشكل أكبر.

ومن الجيد أنه بقدر تعقيد شبكة مقاومة الأنسولين - الجينات، فإن فهم كيفية تأثير العمر على مقاومة الأنسولين أيسر بكثير، وإن كان ذلك محبطًا بالمثل، وبقدر ما تكون محاولة البقاء شابًّا غير مجدية، فإن فهم الطريقة التي تمنحنا بها علاقة العمر بمقاومة الأنسولين يعد ميزة في مقاومة الأنسولين بينما نتقدم في العمر.

العمر

التقدم في العمر ليس للقلوب الضعيفة، فكما رأينا في الفصل السادس، فإن التقدم في العمر عملية معقدة للغاية؛ لدرجة أنه يصحبها تغيرات جسدية وعقلية لا تحصى، منها ما هو شديد الوضوح ومنها ما هو غير ذلك، بما فيها الشيب أو نقص كثافة الشعر، أو البشرة الضعيفة والمتجعدة، والنسيان.

ومن بين هذه التغيرات العديدة السيئة، هناك تغيرات أيضية محددة، بما فيها التغيرات في حساسية الأنسولين؛ وكما رأينا، قد يسبب هذا حتى بعض أعراض الشيخوخة. وكما يحدث في اكتساب الوزن، فإن هذا يعمل في كلا الاتجاهين؛ فكلما تقدمنا في العمر، أصبحنا أكثر مقاومة للأنسولين[8]. وهناك عدد من العمليات والظروف المرتبطة بالشيخوخة يمكن أن تسهم في الإصابة بمقاومة الأنسولين، بما فيها ضمور العضلات المتعلق بالسن (ساركوبينيا) والتغيرات الهرمونية التي تحدث مع التقدم في العمر، ومع ذلك، فإنه على عكس العديد من التغيرات، فإن مقاومة الأنسولين قد لا تكون جزءًا أساسيًّا من الشيخوخة - فهي عملية يمكن محاربتها.

التغيرات الهرمونية عند النساء المتقدمات في السن: كيف يزيد انقطاع الطمث من مقاومة الأنسولين؟

انقطاع الطمث هو مجموعة من التغيرات التي لا يمكن تجنبها، والتي تحدد نهاية أعوام الخصوبة عند المرأة، ويعد انقطاع الطمث مثالًا مبهرًا على ارتباط عملياتنا الأيضية بالخصوبة - فحين تتغير عملية، تتبعها الأخرى غالبًا.

وهناك العديد من التغيرات الجسدية التي تصاحب التغير في إنتاج الهرمونات في المبايض، والسمة البارزة التي تميز هذا الأمر هي فقدان هرمونات الإستروجين. وبكون الإستروجين عائلة صغيرة من الهرمونات، فإنه لا يساعد جسم الأنثى على الحفاظ على أدائه الطبيعي في العديد من المناطق فحسب، مثل الخصوبة، لكنه يؤثر بشكل ملحوظ على الأداء الأيضي.

الهبات الساخنة: كما لو أن التعرق لم يكن سيئًا بما يكفي

في دراسة أجريت على أكثر من 3,000 امرأة في منتصف العمر، كانت النساء المشاركات في الدراسة ممن يعانين الهبات الساخنة أكثر قابلية للإصابة بمقاومة الأنسولين[9]. ومن المثير للاهتمام أن العلاقة بين الهبات الساخنة ومقاومة الأنسولين ظلت قائمة، بغض النظر عن معدلات الإستروجين وكتلة الجسم.

وفي كل من الرجال والنساء، يساعد الإستروجين على الحفاظ على حساسية الأنسولين. نستطيع أن نرى دليلًا قويًّا على هذا الأمر لدى الأشخاص الذين *لا تستطيع* أجسامهم إفراز هرمونات الإستروجين بسبب نقص الأروماتاز. (الإنزيم الذي يحول الأندروجينات إلى إستروجينات) تسبب عدم القدرة على إفراز الإستروجينات. بالإضافة إلى عوامل أخرى، الإصابة بمقاومة الأنسولين[10].

وبالطبع، تغير هرمونات الإستروجين في فترة انقطاع الطمث ليس بهذه الحدة. ومع ذلك، فإن قلة الإستروجين كافية لجعل المرأة أكثر مقاومة للأنسولين مما إذا كانت مستوياته طبيعية[11]، والحفاظ على المعدلات العالية للإستروجين بواسطة العلاج بالهرمونات يساعد جزئيًّا على إبقاء الحساسية للأنسولين خلال فترة انقطاع الطمث[12]. (ومع ذلك، سنكتشف أنه من المؤكد أن هذه ليست الطريقة الوحيدة).

التغيرات الهرمونية في الرجال المتقدمين في السن: كيف يغير التستوستيرون في مقاومة الأنسولين؟

يرى البعض نقص التستوستيرون الذي يحدث عند الرجال المتقدمين في السن على أنه نوع من انقطاع الطمث لدى الرجال، ومثل المرأة التي يتغير جسدها نتيجة نقص الإستروجين، يتغير جسد الرجل نظرًا لفقدان هرمون التستوستيرون. ومن بين هذه التغييرات تزايد مقاومة الأنسولين[13]. ومن خلال علاج الرجال بهرمون التستوستيرون، فإننا نستطيع التخفيف من هذه الآثار السلبية وزيادة حساسية الأنسولين[14].

ومع ذلك، فإن الكثير من الرجال شخصوا مؤخرًا بأن لديهم "انخفاضًا في هرمون التستوستيرون"، وبالإضافة إلى أن ذلك أصبح أمرًا شائعًا للغاية، فإنه بدأ يظهر في رجال أصغر بكثير - فهم ليسوا "متقدمين في السن" بالمعايير القياسية للشيخوخة (يجب أن أصدق أن ما فوق 40 عامًا ليس متقدمًا في السن *لهذه الدرجة*...) ومن المثير للاهتمام أن هذه ظاهرة حديثة، ترجع بشكل كبير إلى حميتنا الغذائية المعدلة وأسلوب حياتنا. (لاحقًا، سنكتشف دور أسلوب الحياة في توليد هذه الحالة من "التستوستيرون المنخفض"، التي ترتبط بشكل أكبر بكيفية تقدم الرجل في العمر، أكثر مما تتعلق بالشيخوخة في حد ذاتها).

ومثل الطقس، فإنه من غير المجدي أن نحارب جيناتنا أو تقدمنا في العمر، رغم أن هذا لا يعني أننا لا نستطيع أن نستعد للأمر بخطة (سنتحدث عنها لاحقًا). وكما

علمنـــا ، فإنه علـــى الأقل بعض من آثـــار الشيخوخة علـــى مقاومة الأنسوليـــن تتمثل في تغيرات الهرمونات الجنسية، وبقدر قوة هذه التغييرات المتعلقة بالعمر في الهرمونات الجنسية، فإن الأنسولين - الذي هو هرمون في حد ذاته - له علاقة معقدة بهرمونات عديدة أخرى. استعد لإلقاء نظرة على هذه العلاقات المتداخلة.

الفصل العاشر

كيف تسبب الهرمونات متلازمة مقاومة الأنسولين؟

إليك درسًا أساسيًا في علم وظائف الأعضاء: تؤثر الهرمونات على بعضها. فهناك تأثيرات غير هرمونية قطعًا، مثل التوتر أو قلة النوم، لكن ما إن يبدأ التغيير في مستوى الهرمون في الجسم، فإنه يبدأ التداخل مع الهرمونات الأخرى. ونظرًا لأن الأنسولين ضروري للتحكم في الوظائف الأيضية في الجسم، لا عجب في أن الأنسولين شريك أساسي للهرمونات الأخرى - وكل الهرمونات تريد أن تحظى باهتمام الأنسولين، بما فيها الأنسولين نفسه.

فرط الأنسولين يسبب متلازمة مقاومة الأنسولين

الأنسولين نفسه هو أكثر عامل وثيق الصلة بمتلازمة مقاومة الأنسولين، من بين عوامل متعددة يمكن أن تسبب متلازمة مقاومة الأنسولين. ربما لن تتفاجأ بذلك الآن، لكن لتوضيح ما هو بديهي: يسبب فرط الأنسولين متلازمة مقاومة الأنسولين. وبعبارة أدق، كل زيادة بمقدار 1 وحدة ميكرو في أنسولين الدم في أثناء الصيام (تغير بسيط للغاية) تقابلها زيادة نسبتها 20% تقريبًا في مقاومة الأنسولين لدى الشخص[1]. قد تبدو علاقة السبب والنتيجة هذه غريبة، لكنها تمثل سمة أساسية في طريقة عمل الجسم:

عندمـا يزيد نشاط إحدى العمليات علـى الحد الطبيعي، سيخفف الجسم عادة من رد فعله للحافز المفرط لتخفيف نشاطه. (هذا يشبه طريقة مقاومة البكتيريا للمضادات الحيويـة، أو كيف سيحتاج مدمن الكافيين إلى كمية أكبر من الكافيين بمرور الوقت).

إذا كانـت الخلية، مثـل الخلايا الموجودة في العضلات أو الكبـد، مشبعة بالأنسولين، فـلا يمكنهـا أن تفعل شيئًا لتخفيض مستـوى الأنسولين الذي ينتجـه البنكرياس، لكن يمكـن للخلية أن تحول *نفسها* لضمان إضعاف تأثير الأنسولين؛ ومن ثم تصبح مقاومة للأنسوليـن. عندما يحدث هذا لعدد لا يحصى من الخلايا في أنسجة الجسم بأكمله، يصبح الجسم بأكمله مقاومًا للأنسولين.

وأحد أكثر الأمثلة المقنعة لهذه الحالة هو عندما يعاني شخص ورمًا في البنكرياس منتجًـا للأنسولين. في هذه الحالة، المعروفة باسم الورم الأنسوليني، تضخ خلايا بيتا الأنسولين في الدم باستمرار وتتجاهل الإشارات (مثل انخفاض مستوى جلوكوز الدم) التـي تخفض مستوى الأنسولين عادة، فالمرضـى الذين يسجلون أعلى مستويات إنتاج الأنسوليـن من الـورم الأنسوليني يعانون مقاومـة شديدة للأنسوليـن، بينما المرضى الذين يسجلون أدنى مستويات إنتاج الأنسولين يعانون مقاومة ضعيفة للأنسولين، لكن في النهاية، يصاب كلا نوعي المرضى بمتلازمة مقاومة الأنسولين دائمًا[2].

ربما أندر حالة لتسبب الأنسولين في متلازمة مقاومة الأنسولين هي السمنة وطائية المنشـأ، وهي حالـة فظيعة يتعرض فيهـا الشخص لتلف شديد فـي منطقة معينة في الدمـاغ تسمـى الوطاء البطني الإنسي. ولـدى هذه المنطقة من الدمـاغ تحكم مباشر فـي البنكريـاس عبر العصب المبهـم. فعندما يتلـف الوطاء البطنـي الإنسي تحديدًا بسبـب الأورام، أو جراحة في المخ، أو صدمة، يفقد الوطاء البطني الإنسي تحكمه في العصـب المبهم، والذي يبدأ تحفيز الإفراز المستمر للأنسولين. وعلاوة على اكتساب الـوزن الكبير، تؤدي الزيادة الاصطناعية في مستويـات الأنسولين إلى مقاومة شديدة للأنسولين[3].

ففـي دراسة أكاديمية بحتـة، حفز علماء فرط أنسولين الـدم بحقن رجال أصحاء وحساسيـن للأنسولين بالأنسولين لفترة مطولة[4]. وعلى الرغم من أن جرعة الأنسولين كانت في مستوى نصل إليه يوميًّا عادة، وبالحفاظ على جرعة الأنسولين نفسها، أصبح الرجال مقاومين للأنسولين بعد ساعات قليلة. قد يبدو هذا السيناريو غير واقعي إلى حـد مـا؛ ففي النهاية، لا أحد يجلس على كرسي ويأخـذ حقنة أنسولين عادة، لكن هذا

انعكاس تم إحداثه معمليًّا لحالة قد تبدو مألوفة في ظروف أخرى - لنفترض مثلًا أن الشخص كان جالسًا على كرسي، ويتناول أطعمة خفيفة ترفع مستويات الأنسولين.

علاوة على ذلك، كما رأينا، الطريقة الشائعة (لكن الخاطئة) لعلاج النوع الثاني من داء السكري هي إعطاء المريض حقن الأنسولين. ويؤدي حقن المصابين بالنوع الثاني من داء السكري بالأنسولين إلى ارتفاع مستوى الأنسولين بشكل غير طبيعي (أعلى بكثير مما يمكن أن ينتجه البنكرياس وحده)، وهذا يكفي للتحكم في جلوكوز الدم - لبعض الوقت؛ لكن نظرًا لأن الأنسولين يسبب متلازمة مقاومة الأنسولين، تزيد حقن الأنسولين مقاومة الشخص للأنسولين، وهو ما يؤدي إلى طلب جرعات أعلى من الأنسولين بمرور الوقت، ما يولد حلقة مفرغة[5]. والمثير للاهتمام هو أن ذلك يمكن أن يحدث حتى مع النوع الأول من داء السكري، والذي يجب علاجه بالأنسولين. لكن إذا اتبع هؤلاء المرضى نظامًا غذائيًّا يضطرهم لحقن جرعات عالية من الأنسولين للتحكم في مستويات الجلوكوز، سيصبحون مقاومين للأنسولين، وهي حالة تعرف باسم "السكري المزدوج"[6].

هل اختفت خلايا بيتا لديك بالفعل؟

تم إقناع الكثير من المصابين بالنوع الثاني من داء السكري أن سبب ارتفاع الجلوكوز لمستوى خطير لديهم هو أن البنكرياس لا ينتج أنسولين كافيًا، وهذا صحيح جزئيًّا، لكنه مضلل أيضًا. والحقيقة هي أن معظم الأشخاص المصابين بالنوع الثاني من داء السكري والمصابين بمقدمات السكري بالتأكيد (أي المصابين بمتلازمة مقاومة الأنسولين) لديهم مستويات مرتفعة من الأنسولين[7]. وبالتالي، المشكلة ليست في موت خلايا بيتا، بل في عدم قدرتها على إنتاج أنسولين كافٍ للتحكم في مستويات جلوكوز الدم.

خلايا بيتا المستخرجة التي تنمو في ظروف معملية معزولة تعطي نموذجًا جديرًا بالاهتمام لمساعدتنا على فهم ما يحدث لخلايا بيتا مع متلازمة مقاومة الأنسولين. وعندما تُعرض خلايا بيتا لمستويات عالية من الجلوكوز لفترة طويلة، تبدأ تتوقف عن العمل. كيف تعيدها إلى العمل؟ المسألة بسيطة بقدر تخفيض مستوى الجلوكوز[8].

من المؤكد أننا كبشر نعتبر كائنات أكثر تعقيدًا بكثير من خلايا بيتا لدينا، لكن يبدو أن الشيء نفسه يحدث عندما ندرس الأشخاص. فقد كشفت دراسة في المملكة المتحدة أن مرضى النوع الثاني من داء السكري الذين لديهم قصور في وظائف خلايا بيتا "يستعيدون الوظائف الطبيعية لخلايا بيتا" بالحد من الكربوهيدرات ببساطة (ومن ثم الجلوكوز) لثمانية أسابيع[9]. وحددت دراسة أخرى أيضًا البروتينات الخاصة التي تعيد خلايا بيتا لمستوياتها الطبيعية لدى الشخص المصاب بمتلازمة مقاومة الأنسولين (أي، المصاب بالنوع الثاني من داء السكري)[10].

غير أن قدرة خلايا بيتا على "العودة لمستوياتها الطبيعية" قد لا تكون شائعة بين كل المرضى. وفي دراسة أخرى أجريت على مرضى النوع الثاني من داء السكري حول النظام الغذائي منخفض الكربوهيدرات، عادت المستويات الطبيعية لخلايا بيتا لدى نصفهم تقريبًا، بينما احتاج النصف الآخر منهم للعلاج ـ وإن كان أقل من السابق[11].

فالقاسم المشترك بين كل هذه التحسينات هو أن خلايا بيتا في البنكرياس تستريح وبالتحكم في الكربوهيدرات، تتمتع خلايا بيتا بحالة منخفضة من الجلوكوز والتي لا تضطرها للعمل بجهد كبير[12].

إذا كنت مصابًا بالنوع الثاني من داء السكري، وتستخدم الأنسولين، فمن الممكن (وإن كان من غير المحتمل) أن تختفي خلايا بيتا للأبد، أو قد تنتظر هذه الاستراحة المستحقة قبل العودة إلى العمل. ولن تعرف ذلك حتى تختبر الأمر بنفسك.

في النهاية، وبغض النظر عن منشأ الارتفاع في مستويات الأنسولين، تكون النتيجة هي متلازمة مقاومة الأنسولين. والأدلة قاطعة بأن فرط الأنسولين يؤدي إلى متلازمة مقاومة الأنسولين في أجزاء متعددة في الجسم، بما في ذلك الأنسجة العضلية والدهنية، والتي سنستكشفها بالتفصيل في الفصل الحادي عشر.

والأهم من ذلك هو أن ارتفاع مستوى الأنسولين لا ينتج عن مشكلة صحية واضحة فحسب، بل ينتج عن أسلوب الحياة في معظم الأحيان. وللأسف، كما سنرى في الفصول التالية، أسلوب حياتنا الحالي يزيد من احتمالية الإصابة بفرط أنسولين الدم.

لكننا نستبق الأحداث - يمكن أن تسبب الهرمونات الأخرى متلازمة مقاومة الأنسولين. تذكر أن الأنسولين لا يفرز منفردًا؛ بل هناك هرمونات أخرى ترافقه. دعونا نرَ الحافز الذي يثير هذه الهرمونات!

هرمونات التوتر: الإبينفرين والكورتيزول

تتضمن استجابة التوتر مزيجًا مثيرًا من الأنشطة العصبية وأنشطة الغدد الصماء (الهرمونية). سننظر إلى هرمونين بالتحديد: الإبينفرين والكورتيزول، اللذين يفرزان من الغدد الكظرية.

في المراحل الأولى للتوتر، يزيد الإبينفرين من معدل ضربات القلب ويرفع ضغط الدم، لكن فرط الإبينفرين لفترة طويلة جدًّا يمكن أن يسبب متلازمة مقاومة الأنسولين. ففي إحدى الدراسات التي أجرتها جامعة ييل، خضع رجال أصحاء لعدة تقييمات لقياس الحساسية للأنسولين بحقن أو دون حقن الإبينفرين. وبعد مرور ساعتين من حقن الإبينفرين، انخفضت الحساسية للأنسولين بنسبة تزيد على 40%[13].

بينما يؤدي التوتر إلى إفراز هرمونات متعددة في الدم، يعتبر الكورتيزول هرمون التوتر النموذجي، والعديد من تداعيات التوتر على المدى الطويل ناتجة عن تأثيرات الكورتيزول على الجسم. يريد الكورتيزول منا أن نمتلك طاقة كافية ليساعدنا على تجاوز الموقف الذي نراه مسببًا للتوتر، ومن أجل الحصول على هذه الطاقة، يقرر الكورتيزول رفع مستوى الجلوكوز في الدم - ولهذا سيشير الهرمون للكبد بتكوين الجلوكوز من أي شيء يمكنه الحصول عليه، بما في ذلك الأحماض الأمينية (من البروتين العضلي) والجليسرول (من الدهون).

بينما يحاول الكورتيزول زيادة مستوى الجلوكوز في الدم، يحاول الأنسولين تخفيض مستوى الجلوكوز في الدم. هذين الهرمونين هما هرمونين تنظيميين مضادين: يتعارض كل منهما مع الآخر. لكن الكورتيزول يفوز في هذه المعركة؛ حيث يجعل الجسم مقاومًا بشدة للأنسولين، ويصاحب هذا زيادة مطردة في أنسولين الدم بمرور الوقت[14]. أحد أكثر الأمثلة إثارة لهذا السيناريو هو متلازمة كوشينج – نوع من الاضطرابات التي تنتج عن إنتاج الغدد الكظرية كمية كبيرة من الكورتيزول. وكما تتوقع، الأشخاص الذين يصابون بمتلازمة كوشينج، سواء نتيجة لمشكلة هرمونية أو

أي اضطراب آخر، يصبحون شديدي المقاومة للأنسولين بعدما كانوا حساسين بشدة للأنسولين وهذا ينتج عن ارتفاع مستويات الكورتيزول[15].

الكورتيزول والدهون الضارة

عادة ما نخزن الدهون في منطقتين في الجسم: تحت جلدنا وتسمى الدهون تحت الجلد، أو حول أعضائنا الداخلية وتسمى الدهون الحشوية. يعرف الكورتيزول بأنه يسبب متلازمة مقاومة الأنسولين بشكل مباشر، لكنه يدفع الدهون الحشوية للنمو أكثر من الدهون تحت الجلد بشكل انتقائي، مما يولد حالة أيضية غير صحية[16].

يبدو منطقيًّا إلى حد ما أن يسبب هرمونا التوتر الأساسيان متلازمة مقاومة الأنسولين. تخيل إذا تم إجبارك على الهرب من موقف خطير؛ ستستفيد هنا من تأثيرات الكورتيزول والإبينفرين، واللذين سيتعاونان على الفور لزيادة جلوكوز الدم والدهون، وتغذية عضلاتك بغذاء جاهز للاستعمال لمساعدتك على الهرب. فإذا كان مستوى الأنسولين مرتفعًا في هذه الحالة، سيتسلل الجلوكوز إلى الأنسجة التي لا تحتاج إليه، خاصة الأنسجة الدهنية. لكن بجعل الجسم مقاومًا للأنسولين، يضمن هرمونا التوتر حصول الأنسجة التي تحتاج للغذاء عليه مثل العضلات (وهذا يحدث بواسطة آليات تعتمد على الأنسولين بينما تنقبض). وللأسف، تأثيرات الكورتيزول واحدة، بصرف النظر عن الموقف الذي نراه مسببًا للتوتر - سواء كان موقفًا خطيرًا مثل الهرب من حيوان مفترس أو موقفًا غير خطير مثل الجدال مع أحد الأحباء، أو حتى السهر لوقت متأخر للدراسة. وبالتالي، على الرغم من أن استجابة التوتر في موقف خطير للغاية تهدف إلى تحفيز نشاط الجسد، فإن العواقب الأيضية لهذه المواقف التي تسبب التوتر في العالم المعاصر تزيد الأمور سوءًا - ولا تجدي كل هذه الدهون والجلوكوز.

لكن لا يشترط أن يرتبط الهرمون بالتوتر للحد من نشاط الأنسولين. ففي الواقع، يساعد الهرمون الأنسولين على تحسين أدائه أحيانًا - وهو هرمون يحب الأنسولين أن يلازمه.

هرمون الغدة الدرقية

يفعل هرمون الغدة الدرقية أشياء متعددة في كل مناطق الجسم؛ في الواقع، كل الخلايا تستجيب لهرمون الغدة الدرقية. إنه يعدل وظائف القلب والأوعية الدموية، وينظم الجهاز العصبي، وهو ضروري للصحة التناسلية. لكن معظمنا يربط أنشطة الغدة الدرقية بالوظائف الأيضية فحسب كسبب لاكتساب الوزن. وعلى الرغم من أن هرمون الغدة الدرقية يعمل كصمام أيضي خانق - فإنه يمكن أن يرفع أو يخفض المعدل الأيضي بتحويل المعدل الذي تعمل به الخلية - ويستبعد بشدة أن يكون لهذا تأثير ملموس على تفشي السمنة في العالم المعاصر، بما أن مستويات هرمون الغدة الدرقية تكون طبيعية عادة لدى الأشخاص البدناء. والتأثيرات الأقل شهرة هي تأثيرات الغدة الدرقية على الحساسية للأنسولين.

مقاومة هرمون الغدة الدرقية

في المتوسط، كلما زادت نسبة الدهون لديك، زاد نشاط الغدة الدرقية[17]. وهذا نوع من أنواع "مقاومة هرمون الغدة الدرقية"، الذي تقل فيه استجابة الجسم لتنظيم هرمون الغدة الدرقية. المثير للاهتمام هو أن خسارة الوزن تقلل مستويات هرمون الغدة الدرقية، وهذا يشير إلى أن الجسم أكثر حساسية، وأن هرمون الغدة الدرقية أكثر فاعلية[18].

إن انخفاض مستوى هرمون الغدة الدرقية بشدة (قصور الغدة الدرقية) متصل بالحساسية المنخفضة للأنسولين[19]. فمع قلة إنتاج هرمون الغدة الدرقية، ستمتلك الخلية مستقبلات أنسولين أقل في المتوسط، وسيفرز البنكرياس كمية أكبر من الأنسولين في محاولة منه لإثارة استجابة مرغوبة، مثل التحكم في جلوكوز الدم. ولا شك في أن ارتفاع مستوى الأنسولين لن يحل المشكلة في وجود عدد أقل من المستقبلات - وسيقل بشدة عدد المناطق التي يعمل بها الأنسولين ببساطة. إن علامة قصور الغدة الدرقية تلك مهمة؛ فكما رأينا في الجزء الأول، متلازمة مقاومة الأنسولين متصلة بعدة أمراض مزمنة وربما قاتلة، ونظرًا لأن قصور الغدة الدرقية سبب من أسباب

متلازمة مقاومة الأنسولين، فإن فهم متلازمة مقاومة الأنسولين يمكن أن يخفف بعض التداعيات المتصلة عادة بقصور الغدة الدرقية.

والأهم من ذلك، يغير قصور الغدة الدرقية الطريقة التي تستجيب بها الخلايا الدهنية للأنسولين على نحو خاص، وفي حالة قصور الغدة الدرقية، تستهلك الخلايا الدهنية كمية أقل من الجلوكوز كرد فعل للأنسولين، لكن الأنسولين لا يزال قادرًا على منع تفتيت الدهون في الخلية الدهنية، ما يحول دون انكماش الخلية. وبالتالي، عندما يرتفع مستوى الأنسولين في الدم نتيجة قصور الغدة الدرقية، يحول هذا دون فقدان الدهون.

ومن الناحية الأخرى، يؤدي ارتفاع مستوى هرمون الغدة الدرقية بشدة، أو فرط نشاط الغدة الدرقية، إلى زيادة عدد مستقبلات الأنسولين في الخلايا الدهنية بنسبة 70% تقريبًا[20]. وهذا يعني أن كل خلية دهنية قد تكون أكثر استجابة لتأثيرات نمو الخلية الدهنية الناتجة عن الأنسولين بنسبة تزيد على 70%، ويحتمل أن يحسن هذا من الحساسية للأنسولين (وكما سنناقش لاحقًا، الخلايا الدهنية التي يمكن أن تستمر في الحصول على الدهون تحسن مقاومة الأنسولين). والصلة المهمة بين الأنسولين والسمنة لا تشكل أهمية في هذا الكتاب، رغم أنها ضرورية في فهم السبب الحقيقي للسمنة، وهو شيء أكثر تعقيدًا من مجرد تحقيق التوازن في السعرات الحرارية.

تتناغم بعض الهرمونات مع الأنسولين عكس الأخرى، لكن هذا يعكس تداخل الهرمونات الدقيق والمعقد داخل الجسم. بينما تعترض هرمونات التوتر أنشطة الأنسولين، وتؤدي إلى متلازمة مقاومة الأنسولين، يكون لهرمون الغدة الدرقية صلة إيجابية أكثر رغم أنها معقدة. وطوال هذه المناقشة عن الهرمونات، ذكرنا الخلايا الدهنية، وكيف تنظم الهرمونات وظائفها؛ إلا أنه قد حان الوقت للحديث عن الخلية الدهنية والغوص في تفاصيلها؛ لذا احبس أنفاسك!

الفصل الحادي عشر

عودة إلى العلاقة بين السمنة ومقاومة الأنسولين

الآن، أنا أعلم ما تفكر به: "ألم نتحدث للتو عن السمنة؟ كيف يمكن للسمنة أن تكون سببًا لمقاومة الأنسولين إذا كانت نتيجة لها؟".

مجددًا، إجابتي أن الأمر معقد! العلاقة بين مقاومة الأنسولين والسمنة قوية للغاية، لكن أيًا منهما يحدث أولًا هو مسألة مثيرة للجدل، فهناك أدلة تدعم وجهتي النظر. في الفصل التاسع، اكتشفنا كيف أن معدلات الأنسولين المرتفعة تؤدي إلى تراكم دهون الجسم، والآن، حان الوقت لنراجع أدلة وجهة النظر الأخرى (الأكثر تقبلًا على نطاق واسع): الطريقة التي تتسبب بها السمنة في مقاومة الأنسولين.

المكان مهم

مثلما هي الحال مع مجال العقارات، فإنه كذلك مع دهون الجسم - الأمر كله يتعلق بالمكان. فنحن ندرك أكثر من ذي قبل أن الدهون الزائدة في الجسم ذات صلة بمقاومة الأنسولين إذا تم تخزينها في المكان الخطأ، ويتحدد مكان تخزيننا للدهون بشكل كبير حسب جنسنا، وبشكل جزئي حسب جيناتنا (يرجع الفضل للأم والأب)، وحسب نظامنا الغذائي.

وبصورة نموذجية، هنــاك "نمطان" سائدان لتخزين الدهون أو ترسيبها، رغم أن هنــاك استثنــاءات دائمًا (قد يكون بعض الناس سيئي الحظ ويصابــون بالنمطين). والفــارق الرئيسي بين هذين النوعين من أنماط تخزين الدهون هو مكان هذه الدهون بالتحديد.

يحــدث النمــط "الأنثوانــي" نتيجــة الدهــون المخزنــة تحــت الجلــد، ويشــار إليهــا بمصطلــح "الدهــون تحــت الجلديــة". وهو نمــط يتســم بتراكم الدهــون على الوركيــن والفخذيــن، مع القليل مــن الدهون المخزنــة في الجذع والجــزء العلوي من الجسد. فكِّر في شكل ثمرة الكمثرى الذي تراه عند النساء نتيجة ما يفعله الإستروجين بأجسادهن.

وعلــى النقيضــ، هنــاك النمــط "الذكرانــي" الــذي يتســم بالدهــون الحشويــة تحــت الجلديــة - أي الدهــون داخل جــذع الجســم، أو المحيطة بالأعضــاء الحشوية (الكبــد والكليتيــن والأمعــاء والقلــب). وهذا هــو النمــط التقليدي لتخزيــن الدهون عنــد الذكــور، والمشابــه لشــكل جســم التفاحــة؛ حيــث تخــزن أغلــب الدهــون لدى بعضــ الأشخاصــ مــن ذوي النمــط الذكراني حــول منتصــف أجسامهــم - "الإطار الداخلي".

إذا كانت الدهون متقلقلة فهذا أمر جيد

الطريقة الأفضل لمعرفة أي من نمط الدهون الســائدة في جسدك هي أن تجذبها ببســاطة. نعم، اجذبها. (طبِّق هذه الطريقة على نفسك فقط، من فضلك!).

إذا استطعت جذب بعض الدهون بسهولة، فهذا يعني أنها دهون تحت جلدية (أفضل)، أما إذا كان بطنك صلبًا لكن كبير، فيحتمل أن يكون لديك المزيد من الدهون الحشوية (الأسوأ).

لذا، لا تتســرع في لعن دهون الجسد المتقلقلة، فقد لا نحب شكلها أو بروزها، لكنها أفضل من غيرها.

لطالمــا عرفنــا أن النســاء لديهن فرصــة أفضل فــي عيش حياة أطــول وأصح من الرجــال؛ وهذا يرجع جزئيًّا إلــى الاختلافات الوراثية في تأثير هذه الترسبات الدهنية

علـى مقاومة الأنسوليـن والخطورة اللاحقـة المتعلقة بالأمراض المزمنـة المتعددة. وفـي النهايـة، فإن ما يهـم للغاية بشـأن هذين النمطيـن للدهون هـو احتمالية وجود دهـون حشويـة زائـدة. وقد أظهـرت دراسـة تلـو الأخـرى أن تخزين الدهـون داخل جـذع الجسد هـو أمر مضر، ونحن نعلـم الآن أن هنـاك اختلافات فيمـا تفعله الدهون حين تخزن فـي الأحشاء؛ ونظرًا لأن الرجال لديهم احتمالية أكبر بتخزين الدهون في هـذه المنطقـة، فإن هذا في المقابـل، يحتمل أن يكون سبب معانـاة الرجال مشكلات صحيـة أكبـر من الدهـون المفرطة مقارنة بالنسـاء، وقد أثبتت سلسلـة من التجارب علـى الفئران هذا الأمر. فحين تستخلص الدهون الحشوية من حيوان سمين وتزرعها فـي حيوان نحيف، فإن الحيـوان المتلقي يصبح مقاومًا للأنسوليـن على الفور[1]. وعلى النقيض، فإنـه حين تزرع الدهون تحت الجلدية في حيـوان نحيف، يظل حساسًا تجاه الأنسولين[2].

ومـن المثيـر للاهتمام أن هذه القواعـد ذاتها تطبق على الشخص النحيف. هذا صحيـح - فحتى بعض الأشخاص الذين يبدون نحفاء قد يكونون مقاومين للأنسولين؛ لأن لديهم دهونًا حشوية أكثر، لكن انتظر: حتى الأشخاص النحفاء المصابون بمقاومة الأنسوليـن يحتمل أن يكونوا أسمـن من نظرائهم من الأشخاص النحفاء الحساسين تجـاه الأنسولين. فالأمر يتعلق بحق حول ما إذا كنت ترى الدهون أم لا، وهذا مهم لأنه يركز على الناحية الأهم للسمنة ولمقاومة الأنسولين؛ أي، مكان دهونك.

نسبة الخصر إلى الورك

أتريد أن تعلم كيف حالك فيما يتعلق بالدهون؟ هناك طريقة سهلة لتحديد نمـط الدهون، وهي مقارنة مقيـاس خصرك حول الجزء الأكبر من بطنك (بالقرب من السـرة؛ هذا هو قياس الخصـر) بالجزء الأكبر حول وركك / أردافـك (هذا هو مقياس الورك). اقسـم قيمة الخصر علـى قيمة الورك. فعلى سـبيل المثال، إذا كان مقاس خصري يسـاوي 76.2 سـم ومقياس وركي يساوي 101.6 سم، فإن نسبة خصري إلى وركي هي 1.905 سم.

وبالنسبة للرجال، من المثالي أن تكون هذه النسبة أقل من 2.286 سم أما بالنسبة للنساء، فيجب أن تكون هذه النسبة أقل من2.032 سم.

لم تنته القصة مطلقًا - فكوننا علمنا أن دهون الجسم الزائدة تزيد من خطورة الإصابة بمقاومة الأنسولين غير كافٍ فنحن نحتاج إلى معرفة الطريقة التي تؤدي بها الدهون إلى الإصابة بمقاومة الأنسولين. تزيد الدهون المفرطة في الجسم، خاصة الدهون الحشوية، من حالتين مسببتين للأمراض - فهي تزيد من الالتهابات؛ وتسبب الإجهاد التأكسدي (اللتين سنتناولهما في الفصلين التاليين).

حجم الخلية الدهنية مهم

هل تعلم أن خلاياك الدهنية قد تستطيع أن تحمل كمًّا هائلًا من الدهون؟ ومثل الكوب الممتلئ عن آخره، فإنه حين تكون خلاياك الدهنية "ممتلئة"، فإن الدهون المفرطة تفيض منها وتتدفق إلى مجرى الدم، ويحتمل أن تتكون في خلايا أخرى. وقد تمت دراسة هذه العملية بالتحديد، لكن النتائج الأكثر توافقًا تشير إلى أن هذا يحدث لأن الخلايا الدهنية تصبح ببساطة مقاومة للأنسولين.

ويرسل الأنسولين إشارة قوية إلى الخلية الدهنية بأن تخزن الدهون، ما يعني أن كليهما يسحبان الدهون مباشرة من الدم لتشكيل دهون جديدة من الجلوكوز. ومع ذلك، فإن الأنسولين يغلق أبواب "الخروج" لمنع أي دهون من المغادرة، ما يعوق عملية تقليص الدهون المعروفة بعملية "تحلل الدهون".

وهناك فارق مبهر وواضح (إذا كان لديك ميكروسكوب!) بين الخلايا الدهنية الحساسة تجاه الأنسولين والمستمرة في تخزين الدهون والمقاومة للأنسولين و"المسربة" للدهون - الأمر كله يتعلق بالحجم. وبينما نزداد وزنًا، يمكن لنسيجنا الدهني أن ينمو بطريقتين: إما عبر العدد الزائد للخلايا الدهنية (ومع ذلك فإن الخلايا ذاتها تظل صغيرة؛ هذا يطلق عليه "فرط التنسج") وإما النمو في حجم الخلية (ورغم أن عدد الخلايا الدهنية يظل أقل؛ فإن هذه العملية يطلق عليها "التضخم"). ولدى الخلايا الدهنية الكبيرة مستقبلات أنسولين أقل نسبيًّا، بالنسبة لحجمها، من الخلايا الدهنية الصغيرة[3]. وبسبب هذا، قد لا تستقبل الخلايا الدهنية الكبيرة محفزات أنسولين كافية، ونتيجة هذا، تمر الخلايا الدهنية الكبير بدرجة من التفكك الدهني رغم محاولة الأنسولين إعاقة سير العملية.

وهــذه السلسلة مــن الأحداث دليل على مستوى دهون الجســم - حد حجم الخلايا الدهنيــة (والكتلــة الدهنيــة، من خــلال التمــدد)[4]. حين تصــل الخليــة الدهنية إلى حدودهــا القصــوى خلال عمليــة تضخــم الخلايا (والتي هــي أضعاف حجــم الخلية الدهنيــة العاديــة)، تحاول أن تحد من زيادة النمو. ومع ذلــك، إذا استطاعت الخلايا الدهنيــة التضاعف عــن طريق فرط التنســج، فإنها لا تصل إلى هــذا الحد، وتحافظ علــى الحساسيــة، وهناك سيناريو مثيــر للاهتمام سيبرز حيــن نستكشف هذه الفكرة بتفصيــل أكبر. دعنا نتخيل شخصيــن: شخصًا مصابًا بتضخم فــي الخلايا الدهنية وآخــر مصابًا بفرط التنسج في الخلايا الدهنية. الشخص الأول، من تنمو دهونه عبر التضخــم، سيتوقف عن الازدياد وزنًــا؛ لأن الخلايا الدهنية المتضخمة تصبح مقاومة للأنسوليــن وترفضــ النمو لأبعد من هــذا؛ يمكن أن يكون هــذا الشخص مفرط الوزن بشــكل معتدل (بالمعاييــر التقليدية)، ومع ذلك يكون مقاومًــا للأنسولين بشكل كبير. وعلــى النقيض، فــإن الشخص الآخر، الــذي تتضاعف خلاياه الدهنيــة، سيستمر في الازديــاد وزنًــا، وتزداد احتمالية أن يكــون مفرط الوزن، ومع ذلــك يحافظ على درجة عالية من حساسية الأنسولين.

نستطيــع بالفعــل أن "نختــرق" هذه العمليــة بالأدوية الحديثة، وهنــاك مثال مبهر عــن قوة حجــم الخلية الدهنيــة في تحديــد حساسيــة الأنسولين والصحــة الأيضية. حيــث إن الأطبــاء يصفــون أحيانًــا لمرضــى مقاومــة الأنسوليــن نوعًــا مــن الأدويــة ("الثيازوليدينديونــات"؛ سنناقشهــا لاحقًــا في الفصل السادس عشــر) يدفع بالفعل الخلايــا الدهنية للتنسج، وبعد ذلك، يأتي سيناريــو مثير للاهتمام؛ يبدأ المرضى في الازدياد وزنًا لكنهم يصبحون أكثر حساسية تجاه الأنسولين[5]. تساعد العقاقير الخلايا الدهنية على التضخم وتخزين الدهون، ما يساعد في السيطرة على الأنسولين، لكن، لسوء الحظ، تضر بالسيطرة على الوزن.

والأكثــر من ذلــك أن الخلية الدهنيــة المقاومــة للأنسولين، والتي تنمــو أكثر من حدودهــا، لا تســرب الدهون فحسب، لكن لأنهــا "كبيرة للغاية"، فإنهــا تصبح ملتهبة أيضًــا، وتفرز بروتينات ملتهبة في الدم[6]. وفي النهاية، هذا يعني أن الجسم يتلقى هذا المزيــج السام المكون مــن الدهون المفرطة ومن الالتهابــات، وكلاهما يحفز مقاومة الأنسولين.

"معادلة الدهون"

قد تستطيع تحديد مقاومة الأنسولين للأنسجة الدهنية في جسدك من خلال نتائج اختبار فحص الدم. وإذا أمكن، ففي المرة التالية التي تجري بها اختبار فحص الدم، اطلب من مقدم الرعاية الصحية أن يقيس مستويات الأنسولين لديك (بوحدات الميكرو لكل ملليلتر) وأحماضك الدهنية الحرة (وحدات المليمول لكل لتر)؛ وبهذه القياسات، سيكون لديك ما تحتاج إليه. فعادة ما يمنع الأنسولين الخلايا الدهنية من طرد الدهون التي تأتي على شكل أحماض دهنية حرة. وبالطبع، إذا أصبحت الخلايا الدهنية مقاومة للأنسولين، فقد يكون معدل الأنسولين مرتفعًا، ولأن هذه الخلايا لا تعمل بشكل جيد للغاية، ستكون نسبة الأحماض الدهنية الحرة مرتفعة. وقد اكتشفت دراسة منشورة حديثًا أن حاصل "معادلة الدهون" الذي يبلغ 9.3(أنسولين × أحماض دهنية حرة) هو معدل مرتفع إلى أقصى حد[7]؛ وإذا كان هذا الحاصل أقل من 9.3 تستطيع أن تطمئن بأن خلاياك الدهنية على ما يرام.

لكن لماذا قد تنمو الخلايا الدهنية في الحجم وليس في العدد؟ ما الذي يجعلها تصبح "سيئة"؟ مما تعلمناه، هناك بضعة أسباب معروفة، ومن المفارقة، هناك نوعان مختلفان من الدهون التي يمكنها أن تضر بقدرة الخلية الدهنية على تخزين الدهون بطريقة صحية، ما يجبر الخلايا الدهنية على التوقف عن التزايد في العدد والبدء في التزايد حجمًا.



قبل أن نناقش ما تفعله هذه الجزيئات الدهنية، قد يفيدك درس موجز في الكيمياء الحيوية. الحمض الدهني هو مصطلح فني للجزيء الدهني الفردي، ويتكون كل جزيء مـن صف من ذرات الكربون المرتبطة بهـا ذرات الهيدروجين، ويمكن أن يختلف عدد ذرات الهيدروجين من جزيء لآخر، وهذه علامة تدل على إذا ما كان الحمض الدهني مشبعًا (لديه أعلى قدر من ذرات الهيدروجين) أو غير مشبع (أقل من الحد الأقصى).

والـذرة الدهنية الأولى، والأسـوأ، التي تسبب التضخم فـي الخلايا الدهنية يطلق عليها -4 هيدروكسينونينـال[8]. وهذه هي الوحش الصغير الذي يولد من اتحاد مضر بين الدهون المتعددة غير المشبعة (مثل دهون أوميجا 6) وذرات الأكسجين التفاعلية (أو الإجهاد التأكسدي). ونظرًا للبنية الفريدة من نوعها للدهون - والتي تتشكل من جميع الروابط غير المشبعة - ووضع هذه الروابط، فإن دهون أوميجا 6 تتأكسد بسرعة كبيرة للغايـة[9]. ومن المهم أن حمض اللينوليك، دهن أوميجا 6 المثير للاهتمام، يشكل جزءًا كبيـرًا من حميتنا الغذائية، وهو الدهــن المستهلك الأشيع في الحمية الغذائية الغربية التقليدية؛ وهو في الأساس الدهن الرئيسي في جميع الأطعمة المعالجة والمعبأة. ومن غيـر المفاجئ أنه أصبح جزءًا أساسيًّا مــن الدهون التي نخزنها في خلايانا الدهنية، فهـو يشكل ربعها[10]. (وقـد زاد بنسبة 150% في الـ50 عامًا الأخيـرة). وبوضع هذا في الاعتبـار، فمـن السهل أن نرى التسلسـل: ترتطم ذرات الأكسجيـن المتفاعلة بحمض اللينوليك المخزن والمنتشر، ما يولد مركب 4 -هيدروكسينونينـال، الذي يتراكم ويفسد قدرة الخلية الدهنية على التزايد، ما يجبرها على النمو في الحجم وليس العدد.

ويطلـق على العنصــر الدهني الثاني الذي يعـوق نمو الخلية الدهنيــة، ما يجبرها علـى التضخـم، سيراميـد 1-- فوسفات، فحيـث إن 4 -هيدروكسينونينـال هو نتيجة الإجهـاد التأكسـدي، فإننا يمكننا أن نعتبر أن سيراميـد 1-- فوسفات أقرب إلى كونه نتيجـة لحدوث التهاب. فعبـر سلسلة من الخطوات، يمكن للخلية أن تولد سيراميد - 1 -فوسفـات مـن دهون حميدة أخرى، لكـن إشارات الالتهابات هي مـا تحفز الخطوات الأوليـة. وأيا مـا كانت طريقة الحدوث، فإنـه بمجرد أن يتراكم جـزيء سيراميد - 1 - فوسفـات، فإنه يقوم بالمفعول ذاته لمركبـات 4 - هيدروكسينونينال، وتصبح قدرة الخلايـا الدهنيــة على التضاعـف محدودة، مــا يزيد مــن مقاومة الأنسوليـن للخلية الدهنية الواحدة[11].

لكن القصة لم تنته عند هذا الحد. وكما ذكرت سابقًا، بغض النظر عن الآلية، فإننا نعلم أن وجود المزيد من الخلايا الدهنية الصغيرة أفضل، من الناحية الأيضية، من وجود خلايا دهنية كبيرة وأقل في العدد[12]. ولأسباب تتضمن قلة استجابة الأنسولين وقلة تدفق الدم[13]، فإن الخلايا الدهنية الكبيرة حجمًا، والأقل في العدد تبدأ التسريب، ليس تسريب الدهون فقط ولكن بروتينات يطلق عليها السيتوكينات وهي تعزز الالتهابات (وسنتناول المزيد عن هذا الأمر في الفصل التالي). وبينما تستمر الخلايا الدهنية في تسريب هذه المحتويات السمية إلى الدم، فإن الأنسجة التي تكون "مصبًّا" للخلايا الدهنية، بما فيها أنسجة الكبد والعضلات، تكون هي الضحية؛ لذا، من المنظور المركز على الدهون، تبدأ المعركة في الخلايا الدهنية؛ لكنها تنتقل بعد وقت قريب إلى الكبد والعضلات (وأعضاء أكثر).

السمنة المنتبذة

يجب تخزين الدهون في الخلايا الدهنية؛ فهذه هي الطريقة التي صممت بها أجسامنا. نحن بالتأكيد لدينا قدرة محدودة على تخزين الدهون في مكان آخر، لكن يفضل أن يتم ذلك في أدنى الحدود. فحين نُخزن دهونًا مفرطة في خلايا غير دهنية (يطلق عليها دهون منتبذة)، تنشأ المشكلات، بما فيها مقاومة الأنسولين. وتبدو أنسجة قليلة، بما في ذلك الكبد والبنكرياس والعضلات، مهمة للغاية في هذه العملية؛ وبمجرد أن تصبح هذه الأنسجة مقاومة للأنسولين، فإن باقي الجسد يبدأ الشعور بهذه المقاومة.

وفي كل نسيج من هذه الأنسجة، هناك أثر لما نراه في الخلية الدهنية المريضة - فهي تخزن النوع الخاطئ من الدهون، وتبدو الدهون الثلاثية حميدة، حتى خارج خلايانا الدهنية. وتبدأ المشاكل الحقيقية حين تتحول الدهون إلى جزيئات السيراميد؛ تشكل هذه "الدهون الضارة" خطورة على وظائف الأنسولين في الخلية، سواء كانت الخلية في الكبد أو البنكرياس أو العضلات[14].

الكبد الدهني

الآن أصبحت تعي أن الكبد يمكن أن يصبح دهنيًّا بفعل بضع عمليات، تتضمن ارتفاع معدلات الفركتوز أو الكحول أو الأنسولين، ما يدفع الكبد إلى تكوين الدهون من الكربوهيدرات. وبغض النظر عن السبب، فإنه حين يبدأ التدهن، يبدأ بدوره في أن

يصبح مقاومًا للأنسولين. وبمجرد أن يحدث هذا، يبدأ إفراز الجلوكوز حتى حين لا يكون مضطرًّا لهذا. وفي العموم، حين تكون نسبة الأنسولين مرتفعة، فهذا يرسل أمرًا إلى الكبد بسحب وتخزين الجلوكوز كجلايكوجين ويمنع تفكك الجلايكوجين وتحوله إلى الجلوكوز مرة أخرى. وبمجرد أن يصبح الكبد مقاومًا للأنسولين، يسمح للجلايكوجين بالتفكك حتى حين لا يكون مضطرًا لهذا، مما يسفر عن ارتفاع معدلات جلوكوز الدم باستمرار. ويتولد عن هذا نشوب معركة مع الأنسولين، الذي يستمر في محاولة دفع الجلوكوز خارج الدم (بما في ذلك إلى الكبد)، بينما يستمر الكبد في إخراج الجلوكوز إلى الدم. وتفاقم هذه المعركة المزمنة مقاومة الأنسولين عبر الجسم بالتأكد من أن الأنسولين يبقى مرتفعًا بشكل شبه دائم.

البنكرياس الدهني

البنكرياس مسئول عن إنتاج الأنسولين؛ لذا فمن المفاجئ قليلًا أنه يرد في هذا السياق. ومع ذلك، فعلى عكس المعلومات عن الكبد، فإن المعلومات التي تشير إلى أن البنكرياس الدهني ذو صلة بمقاومة الأنسولين، مغرية أكثر من كونها حاسمة[15]. ويمكن للبنكرياس الدهني أن يكون عرضًا آخر من أعراض مقاومة الأنسولين والدهون الزائدة في الجسم؛ ومع ذلك، فقد يكون له دور مهم. فعلى سبيل المثال. اكتشفت دراسة في الصين أن الأشخاص المصابين بالبنكرياس الدهني تزداد احتمالية إصابتهم بمقاومة الأنسولين بنسبة 60% تقريبًا. وكشفت دراسة منفصلة أخرى عن مرضى النوع الثاني من السكري الذين تم تتبعهم لأكثر من عامين أن خلايا البيتا البنكرياسية عادت إلى وضعها الطبيعي، في الوقت ذاته الذي انخفضت فيه دهون البنكرياس بشكل كبير. هذه المعلومات ليست حاسمة، لكنها قد تطرح بعض الأفكار القيمة[16].

العضلات الدهنية

إذا أصبحت العضلات مقاومة للأنسولين، فسيكون من شبه المستحيل أن نخرج الجلوكوز من الدم، ومن حيث الكتلة، تعد العضلات هي النسيج الأكبر في معظم أجسادنا، وتمثل "الحوض الأكبر للجلوكوز" - فهي المستهلك الرئيسي لجلوكوز الدم، وتعتمد بشكل كبير على الأنسولين لفتح الباب أمام الجلوكوز واصطحابه إلى الخلايا

العضلية. وكما ذكرت سابقًا، فإنه إذا كانت العضلات تخزن الدهون الثلاثية الحميدة، فستبدو أنها تستجيب للأنسولين بشكل مقبول[17]؛ ومجددًا، يعتمد الأمر كله على نوع الدهون المخزنة، وبمجرد أن تتحول الدهون إلى جزيئات السيراميد في العضلات، تبدأ في الهجوم على بروتينات عديدة في العضلات، والتي تكون من طبيعتها الاستجابة للأنسولين، ووقف إشارات الأنسولين بفاعلية ما دامت كانت جزيئات السيراميد في الجوار.

وهناك جانب مهم للغاية من مقاومة الأنسولين، وهو أن العضلات يمكن أن تصبح مقاومة للأنسولين في حد ذاتها - أي لا تحتاج إلى خلايا دهنية لتصبح مقاومة للأنسولين أولًا. وقد أكدت دراسات عديدة ما يلي، بما فيها دراسات من مختبري الخاص ومختبرات العلماء الآخرين: حين تكون معدلات الأنسولين مرتفعة لفترة طويلة، تتوقف الخلايا العضلية عن الاستجابة له[18].

الحثل الشحمي

نحن نعيش في ثقافة تحتقر الدهون الجسدية؛ ونقوم بكل ما بوسعنا لمحاربتها. ولذا، فإن أغلب الناس يحسدون الشخص غير القادر على صناعة الأنسجة الدهنية، رغم حدوث ذلك بسبب تحور جيني، وهذه حالة تعرف بالحثل الشحمي. ومع ذلك فإن نقصان الأنسجة الدهنية لا يعني عدم القدرة على تخزينها، ففي حين أن الشخص المصاب بالحثل الشحمي يبدو نحيفًا كما تتوقع (لا توجد لديه أنسجة دهنية تحت جلدية)، فإن الجسم يصر للغاية على تخزين الدهون؛ لدرجة أنه يخزنها في أنسجة أخرى، بما فيها أنسجة العضلات والكبد. وبينما تصبح هذه الأنسجة معبأة بالدهون المنتبذة التي ناقشناها من قبل، فإنها تصبح مقاومة للأنسولين وتولد في الجسم حالة من حالات مقاومة الأنسولين الحادة[19].

ولذا، بدلًا من أن نشكو من الدهون في جسمنا، يجب أن نمتن لها؛ فقد لا يكون شكلها محبوبًا، لكنها أصح من غيرها.

إن فـك العلاقة بين مقاومة الأنسولين ودهـون الجسم أمر يشكل تحديًا - فلديهما روابـط كثيـرة متنوعة، ورغم الأدلـة المتعارضة عن حدوث أي منهمـا أولًا، فإنه بينما تنمـو الخلايـا الدهنية، تميل إلـى تطوير وتحفيـز مقاومة عامة تجـاه الأنسولين عبر الجسـم. ومع ذلك، فـإن هذا لا يعني أن النمو المفرط للخليـة الدهنية يكون واضحًا! تذكـر، "السمنـة" ليست شرطًـا لازمًا لحدوث مقاومـة الأنسوليـن؛ فأحيانًا يكون نمو الخلية الدهنية طفيفًا نسبيًّا أو في أماكن أقل وضوحًا أو لا يقصد به تخزين الدهون.

عبر هذا الفصل، ركَّزت على حقيقة أنه ليس جميع الدهون - حتى المخزنة بشكل غير سليـم - تضر بإشارات الأنسولين، فسواء كانت الدهـون حميدة أم خبيثة، فهي عملية تحويليـة - تزيد المجموعة الصحيحة (أو الخاطئة) من الظروف الكيميائية الحيوية، من الدهون الحميدة بشكل مفرط، والآن، لنلقِ نظرة على هذه الظروف.

الفصل الثاني عشر

الالتهاب والإجهاد التأكسدي

فهمنا في الثقافة الشعبية عن الالتهاب والإجهاد التأكسدي أعطى لهاتين العمليتين سمعة سيئة، فالالتهاب والإجهاد التأكسدي مكونان رئيسيان لجهازنا المناعي - وهما موجودان لحماية الجسم ليس من العدوى فحسب، بل للتعافي والالتئام بعد تعرضه للتلف. وفي كلتا الحالتين، يمكن أن تستخدم الخلايا المناعية الأساسية للجسم عمليتي الالتهاب والإجهاد التأكسدي عند الضرورة لحمايتها من الغزاة (مثل البكتيريا) ومساعدة الأنسجة على إصلاح نفسها.

وعلى الرغم من ضرورة هذه العمليات، وما تعود عليه بالفائدة أحيانًا، فإنها يمكن أن تتجاوز الحد لتصبح ضارة في بعض الأحيان، وهذا يسبب سلسلة من الأحداث المؤدية إلى الإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسولين. دعونا نلقِ نظرة.

الالتهاب

عرَّف الباحثون الالتهاب في البداية على أنه سبب لمتلازمة مقاومة الأنسولين في أثناء دراستهم المشكلات التي تصاحب العدوى. يصاب الأشخاص المصابون بالعدوى التي تستمر لفترة طويلة (التي عادة ما تصاحب الزيادة في العمليات المناعية والالتهابية)

بمتلازمة مقاومة الأنسولين[1]. ويسري هذا على الشخص الذي يصاب بمرض معدٍ، مثل كثرة الوحيدات العدوائية[2]. كما أن التهاب دواعم السن، وهو التهاب لثة الفم، يمكن أن يسبب متلازمة مقاومة الأنسولين أيضًا[3]. غير أن الالتهاب ومتلازمة مقاومة الأنسولين متصلان أيضًا بأمراض المناعة الذاتية، والذي يهاجم فيه الجهاز المناعي الجسم نفسه. فعلى سبيل المثال، مرض التهاب المفاصل الروماتويدي - الذي يتلف فيه جسم الشخص مفاصله - وثيق الصلة بمتلازمة مقاومة الأنسولين لدرجة أن الذين يعانون أسوأ التهاب ممكن يعانون أيضًا النوع الأشد من متلازمة مقاومة الأنسولين[4]. والتأثير نفسه يظهر مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى، مثل الذئبة وداء كرون[5]. حتى أكثر أشكال الالتهاب سمية وفتكًا، مثل تعفن الدم، تؤدي إلى متلازمة مقاومة الأنسولين[6].

عودة إلى السمنة

رغم أن السمنة أقل خطورة من تعفن الدم - وإن كانت السمنة متفشية أكثر من تعفن الدم - فإنها تعتبر مرضًا التهابيًّا. فعندما يزيد حجم الخلايا الدهنية لدى الشخص، يزيد مستوى البروتينات المناعية في الدم؛ لدرجة أن السمنة يشار إليها في أحيان كثيرة بأنها حالة من الالتهاب المزمن[7]. وعلى الرغم من أن الالتهاب يكون أقل وضوحًا في حالة السمنة مقارنة بالأمراض الالتهابية الواضحة مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، فإن تأثيراته تظل ملموسة، حتى مع متلازمة مقاومة الأنسولين. ففي بدايات القرن العشرين، نُشرت تقارير وافية حول كيفية إسهام الأنسجة الدهنية في الالتهاب ومتلازمة مقاومة الأنسولين في النهاية[8]. فالأنسجة الدهنية قادرة على إنتاج البروتينات والهرمونات، بما في ذلك البروتينات الالتهابية التي تسمى السيتوكينات[9] (لعلك تتذكر أننا بدأنا مناقشتها في الفصل الحادي عشر). فعندما تتدفق السيتوكينات من الأنسجة الدهنية، يحدث شيء ما بشكل سريع عندما "يكبر حجم الخلايا الدهنية بشدة (لا نقصد هنا "عدد الخلايا الدهنية الكبير جدًّا")، حيث تنشط عمليات التهابية في الخلايا في كل مناطق الجسم، خاصة الكبد والعضلات. وما إن تنشط المسارات الالتهابية، تتحول الدهون غير الضارة إلى الدهون الخطيرة التي تسمى السيراميد التي تتعارض مع إشارة الأنسولين في الخلايا[10]. وتصبح الأنسجة التي يتراكم فيها السيراميد مقاومة للأنسولين[11]. وكما ذُكر سابقًا، فإن الدهون الحشوية أكثر ضررًا من الدهون تحت الجلدية. الإفراط في تخزين الدهون المحيطة

بأعضائنـا الداخلية يمكـن أن يسبب مشكلة على نحو مفهوم - يمكـن أن تبدأ الدهون فـي إعاقة وظائـف العضو. لهذا تسبب الدهـون الحشوية، التهابـات أكثر من الدهون تحت الجلد[12]. ربما في محاولة للتخلص من الدهون من هذه الخلايا الدهنية وتقليص حجم الدهون، تصبح أنسجة الخلايا الحشوية مشبعة بالخلايا البلعمية، وهي الخلايا البيضـاء النموذجية التي يشكل وظيفتها الرئيسية تنظيف الفوضى الخلوية. وللأسف، عندمـا تظل الدهون الحشوية تتراكم لدى الشخص (نتيجة النظام الغذائي والصفات الوراثيـة)، تبـدأ الخلايا البلعمية تخسـر المعركة، وتكون مشبعـة بالدهون - وتتحول إلـى "خلايا رغوية" (انظر الفصل الأول). ترسـل الخلايا الرغوية بروتينات التهابية للحصـول على مساعدة من الخلايا البلعمية الأخرى في المنطقة؛ ثم بعد ذلك تتحول إلى خلايا رغوية بمرور الوقت، ما يؤدي إلى تفاقم المشكلة.

الربو

فيما بعد، سـنناقش دور السـموم البيئية في التسبب في متلازمة مقاومة الأنسـولين (الفصـل الثالـث عشـر). فالالتهاب أحد الأسـباب الرئيسـية لمتلازمة مقاومة الأنسـولين، وعندما يستنشق البشر السموم، مثل دخان السـجائر[13]؛ يزيد التعرض للدخان المباشـر وغير المباشـر الالتهاب في كل أنحاء الجسـم. وعلى الرغم من أن أي شـخص يتعرض لهذه السموم المستنشـقة، حتـى الأصحاء، سـيصاب بدرجـة من درجـات الالتهاب[14]، سـيكون البعض أكثر حساسـية لها مقارنة بالآخريـن. وقد يصاب هؤلاء الأفـراد بحساسـيات الجهاز التنفسـي مثـل الربو وما يترتـب عليها من تداعيـات مماثلة. والمثيـر للاهتمام هو أن هؤلاء الأفراد الحساسـين أكثر عرضـة أيضًا للإصابة بمتلازمة مقاومة الأنسـولين، فالربـو وثيق الصلة بمتلازمـة مقاومة الأنسـولين لدى الأطفـال[15] والبالغيـن[16]، ومن المحتمل جـدًّا أن ينتج عن الاسـتجابة الالتهابية المزمنة المبالـغ فيها والمصاحبة للتعرض المتكرر للسموم المستنشقة[17].

يـؤدي الالتهاب إلى متلازمة مقاومة الأنسوليـن دون قصد في أثناء محاولة القيام بعملـه. ولا شـك فـي أن الالتهاب يُجبـر على ذلـك بواسطة عوامل خارجـة عن نطاق سيطرتـه، خاصـة النظـام الغذائـي، وفي بعض الأحيـان، بسبب مشـكلات موجودة

مسبقًا، مثل اضطرابات المناعة الذاتية. وعندما يؤدي الأنسولين إلى متلازمة مقاومة الأنسولين، فإنه يفعل ذلك بمساعدة وسطاء، مثل السيراميدات - فالالتهاب مثل زعيم العصابة، والجزيئات والسيراميدات مثل أفرادها، والإجهاد التأكسدي هو زعيم عصابة آخر، وإن كان أصغر.

الإجهاد التأكسدي

"الإجهاد التأكسدي" مصطلح عام يشير إلى التلف الذي تسببه الجزيئات الضارة للخلية. وتنشأ هذه الجزيئات الضارة عادة من الميتوكوندريا، وهي أجزاء الخلية التي تستخدم الأكسجين لتفتيت الجلوكوز والدهون لتوليد الطاقة، وتحدث هذه العملية طوال الوقت. وإحدى نتائج هذه العملية هي تحويل الأكسجين إلى ماء (وهذا يعرف باسم "الماء الأيضي" لأنه ناتج عن التفاعلات الأيضية في الخلية؛ ولهذا لا يحتاج الجمل إلى شرب الماء في أغلب الأحيان). إنها عملية معقدة، لكن التفسير المبسط هو أن إضافة ذرة هيدروجين وإلكترون إلى جزيء أكسجين ينتج الماء. وتنشأ المشكلة عندما يحصل الأكسجين على إلكترون دون هيدروجين؛ وتكون هذه بداية لسلسلة خطوات تكون هذه الجزيئات المسببة للمشكلات التي تسمى مركبات الأكسجين التفاعلية.

يغير هذا الإجهاد التأكسدي الطريقة التي تعمل بها بعض البروتينات في الخلية. بما في ذلك البروتينات التي يحتاج إليها الأنسولين للقيام بعمله، والنظرية السائدة هي أن البروتينات المختلفة المشاركة في استجابة الخلية الطبيعية للأنسولين تتأثر وتتوقف عن العمل بشكل سليم، وهذا يقلل من قدرة الخلية على الاستجابة للأنسولين[18].

وهناك طرفان لمعادلة الإجهاد التأكسدي: العوامل التي *تكوّن* الجزيئات التفاعلية الضارة، والعوامل التي *تزيلها*. ممارسة التمارين الرياضية، مثلًا، نشاط مسبب للإجهاد - نظرًا لأنها تسرع إنتاج الميتوكوندريا لمركبات الأكسجين التفاعلية في العضلات العاملة؛ غير أن ممارسة التدريبات الرياضية تزيد من قدرتنا أيضًا على التخلص من مركبات الأكسجين التفاعلية، والأهم من ذلك هو أن الحماية الجيدة من مركبات الأكسجين التفاعلية تبقى لفترة أطول من إنتاج مركبات الأكسجين التفاعلية الخطيرة والناتجة عن ممارسة التمارين الرياضية، ومن ثم، فالنتيجة النهائية لممارسة التمارين الرياضية هي تخفيف الإجهاد التأكسدي.

والأدلـة على تسبـب الإجهاد التأكسدي في متلازمة مقاومـة الأنسولين لدى البشر غير واضحـة. يُظهر الأشخاص المصابون بمتلازمة مقاومـة الأنسولين علامات على الإجهـاد التأكسدي أكثر مـن نظرائهم الحساسيـن للأنسولين[19]. وهـذا ليس مفاجئًا بالنظر إلى أن ارتفاع مستوى الجلوكوز في الدم والأحماض الدهنية الحرة (كما يحدث مـع متلازمـة مقاومة الأنسولين) يزيد مـن الإجهاد التأكسدي[20]. وعلـى الرغم من أن هناك عدة دراسـات تشير إلى تحسن الحساسية للأنسوليـن مع مضادات الأكسدة،[21] تكشـف دراسـات أخرى عـن فوائد قليلـة أو معدومة لمضـادات الأكسـدة[22]. قد تكمن المشكلـة في احتمالية عـدم تسبب الإجهاد التأكسدي في متلازمـة مقاومة الأنسولين (وإن كان هذا محتملًا!)، بل في أنه يصاحبه فقط.

نحمـد الله على الالتهـاب والإجهاد التأكسدي - لأن أجهزتنـا المناعية ستكون عاجزة دون هذيـن السلاحين القويين ضد العـدوى وحالات أخرى كثيرة. لكن، نتيجة لأسلوب الحيـاة والعادات غير الصحية المتعددة، فإن هذين السلاحين يهاجمان أجسامنا في أغلـب الأحيان، وهذا يؤدي إلى الاضطرابات الأيضية المزمنة التي تؤدي إلى متلازمة مقاومـة الأنسولين. حان الوقت للنظر إلى العوامـل المتعددة لأسلوب الحياة (الكبيرة منها والصغيرة) لمعرفة كيف تؤثر على مقاومة الأنسولين.

الفصل الثالث عشر

العوامل المرتبطة بأسلوب الحياة

الآن، يجب أن يكون من الواضح بالنسبة لك أن بيئتنا، وطريقة اختيارنا للتفاعل مع هذه البيئة (سواء استطعنا السيطرة على *هذه* الخيارات أم لا) يؤثران على الظروف التي تولد مقاومة الأنسولين وآثارها على الصحة. وقد ذكرت كيف أن الأطعمة والتمارين الرياضية والأدوية والمواد البيئية يمكن أن تسبب التغيرات الهرمونية والالتهابات والسمنة وأكثر من هذا. والآن، حان الوقت للنظر إلى هذه العوامل بعمق، ورغم أن *هذه* النواحي تغطي نطاقًا واسعًا للغاية من الموضوعات، فإنني أعتقد أننا نستطيع أن ندرجها بدقة تحت فئة "عوامل أسلوب الحياة"، مع التركيز العام على الأشياء التي *نضعها* في أجسادنا، والأمور التي *نفعلها* بأجسادنا.

المواد التي نتنفسها

نحن نتنفس باستمرار، ونأخذ ما يقارب من 20,000 نفس في اليوم تقريبًا، وبسبب هذا، فإن ما نتنفسه يمكن أن يؤثر بعمق على صحتنا. فإذا كان الهواء نقيًّا، تصير صحتنا أفضل؛ وإذا لم يكن نقيًّا، فإننا نعاني. وقد عرضنا التطور الصناعي الهائل الذي حدث

في الأعوام الـ150 الماضية، لمواد مستنشقة لم نعرفها من قبل وكما سنرى، أسهم في زيادة معدلات مقاومة الأنسولين في أجسامنا.

تلوث الهواء

الضباب الذي تراه يغلف مدينة أو منطقة كاملة، هو خليط من الملوثات العديدة والنشيطة بيولوجيًّا - جزيئات معروفة بأنها تضر الصحة. والمسهم الرئيسي في هذا الضباب هو الوقود المحترق، من المصادر الملحوظة والضارة للغاية مثل سياراتنا ومصانع الطاقة، والمصادر غير الملحوظة والبريئة ظاهريًّا مثل الأفران، وسخانات المياه في منازلنا.

وقد علمنا لأعوام أن تلوث الهواء مرتبط بمقاومة الأنسولين والنوع الثاني من السكري، وفقًا للدراسات الوبائية والتدخلية[1]. لكن مؤخرًا، اكتشفنا المكونات المحددة لتلوث الهواء التي تعزز المرض.

وربما تكون المادة الأكثر شيوعًا من حيث دراستها - وبالتالي الأكثر تأثيرًا - هي الجسيمات الدقيقة التي يصل حجمها إلى 2.5 ميكرون (المعروفة باسم PM 2.5): ونظرًا للحجم الدقيق لهذه الجسيمات، فإنها تعتبر من ضمن الملوثات الهوائية الأكثر فتكًا - وهي صغيرة للغاية لدرجة أنها تخترق الرئتين، حتى إنها قادرة على الدخول إلى مجرى الدم[2]. ونظرًا لأن هذه الجسيمات الدقيقة معروفة على نطاق واسع بأنها خطر على التنفس، فإن كل منطقة سكانية لديها قوائم إلكترونية بالمعدلات اليومية (إن لم تكن بالساعة) لهذه الجسيمات. ومع ذلك، فإن كلًّا من الجسيمات الدقيقة PM2. - التصنيف الأصغر للملوث الهواء المقاس، ونظرائها (مثل جسيمات PM10)، والتي لا يمكن امتصاصها في الدم - تستطيع أن تؤثر على الجسد بأكمله بتنشيط الالتهابات.

وحين تدخل تلك الجزيئات السامة الرئتين، فإن الخلايا المناعية (مثل الخلايا البلعمية) تستشعرها فتقوم بتنيشط البروتينات المعززة للالتهابات التي يطلق عليها سيتوكينات، وكما رأينا فإنه بمجرد أن تدخل السيتوكينات الدم، فإنها تدور وتتفاعل مع جميع الأنسجة، مثل أنسجة الكبد والعضلات، ويمكن أن تجعلها مقاومة للأنسولين.

تدخين السجائر

يضر التعرض لدخان السجائر بالعديد من أجهزة الجسم، ويزيد من خطورة العديد من الأمراض المزمنة المدمرة، خاصة الأمراض القلبية الوعائية والتنفسية، ورغم أن معدلات التدخين في الولايات المتحدة الأمريكية تهبط بثبات، فإن تدخين السجائر هو السبب الأكثر شيوعًا لحالات الوفاة التي يمكن تجنبها، ويظل أيضًا سمًّا مستنشقًا شائعًا نسبيًّا - نصف سكان الولايات المتحدة الأمريكية تقريبًا معرضون بانتظام لدخان السجائر،[3] و20% تقريبًا من الأطفال الصغار يعيشون مع شخص مدخن في المنزل[4]. وعلى النطاق العالمي، الصورة أكثر كآبة؛ فهناك مليار شخص يدخن، وهناك أعداد لا حصر لها من الأشخاص معرضون لهذا الدخان. وتتزايد الأعداد خارج الولايات المتحدة الأمريكية بحوالي 200 مليون مدخن جديد خلال الأعوام العشرين عامًا الماضية، ومن البديهي أن هذا يمثل عبئًا صحيًّا كبيرًا.

وفي حين أن هناك قدرًا كبيرًا من الاهتمام المركز بشكل مباشر على الآثار البديهية على القلب والرئتين بسبب التعرض للتدخين، فإن دخان السجائر يزيل حساسية الجسد ككل تجاه الأنسولين. وقد كان الدكتور "جيرالد ريفين" هو أول من أدرك العلاقة بين التدخين ومقاومة الأنسولين منذ أكثر من 20 عامًا مضت[5]، وقد أيدت دراسات متعددة منذ ذلك الوقت استنتاجاته[6]. وتجدر الإشارة إلى إحدى هذه الدراسات بسبب مدى تميزها، فجميع الأبحاث عن دخان السجائر ومقاومة الأنسولين مستمدة إما من تجارب تدخلية على الحيوانات وإما من الدراسات الاستباقية على البشر (أي، ترقبت النتائج المستقبلية في مجموعة حالية من المشاركين) أو بأثر رجعي (نظرت في مجموعة من السكان في الماضي لأجل اكتشاف توجهات محددة). وبالطبع، يعلم الجميع أنك لا تستطيع أخذ مجموعة من غير المدخنين وتجعلهم يدخنون لأجل إجراء دراسة؛ فإن هذا سيكون أمرًا غير أخلاقي للغاية. ومع ذلك، فإنه دون مثل تلك الدراسة لا نستطيع أن نزعم بالتأكيد أن التدخين يسبب مقاومة الأنسولين عند البشر. ورغم المسائل الأخلاقية التي تثيرها هذه الدراسة، فقد استطاع مجموعة من العلماء في بلغاريا إثبات هذا. فقد جاءوا بـ 7 أشخاص أصحاء غير مدخنين وجعلوهم يدخنون 4 سجائر على مدار ساعة لمدة 3 أيام[7]. وكما هو متوقع، أظهر المشاركون مقاومة الأنسولين بعد تدخين السيجارة الأولى. (نأمل فقط ألا يكونوا قد أدمنوا التدخين).

من المهم أن نقول إن مقاومة الأنسولين لا تؤثر فقط على المدخن الفعلي؛ بل تزيد أيضًا من مقاومة الآخرين للأنسولين، عبر التدخين غير المباشر أو "السلبي" في الحقيقة، حددت أبحاث من مختبري أنه حتى التدخين السلبي كافٍ لإفراز دهون السيراميد، وهذه الدهون الضارة ذاتها التي يحتمل أن تكون أحد الدوافع الرئيسية لمقاومة الأنسولين المحفزة بالتدخين[8].

وإنه لمن المؤسف أن تشهد الصين والهند الأعباء الصحية الأكبر بسبب المعدلات الهائلة للتلوث الهوائي - بما فيها الجسيمات الدقيقة PM2.5 وتدخين السجائر. ولديهما باستمرار أسوأ هواء في العالم. تمر هاتان الدولتان بنمو اقتصادي وصناعي قوي، وهذا جيد، لكن هذا النمو حدث بشكل كبير دون لوائح تنص على السيطرة على التلوث. ومن المثير للاهتمام أن الصين والهند أيضًا من بين الدول ذات المعدلات الأعلى للأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين والنوع الثاني من السكري.

التدخين التراكمي

لقد علمت بشأن التدخين العادي (التدخين المباشر من السجائر ذاتها) والتدخين السلبي (استنشاق الهواء بجانب مَنْ يدخن)، ففي كلتا الحالتين، يستنشق الشخص الانبعاثات من السيجارة المشتعلة. ومع ذلك، فإن هذه الانبعاثات والمواد الكيميائية التي تحتويها، لا تتطاير حين يتلاشى الدخان - بل تبقى وتلتصق بالأشياء، مثل الحوائط والملابس والمفروشات وحتى الشعر (هذه ميزة لنا كرجال صلع!) وهذه المواد الكيميائية العنيدة يشار إليها باسم التدخين "التراكمي" - ومن الملحوظ أنها تحتفظ بقدرتها على التسبب بالضرر الأيضي[9]. وبسبب خاصية دخان السجائر التي تجعله يلتصق بالأشياء، فإن هذا يجعله يؤثر بشكل مأسوي على الطفل الصغير الذي يزحف على السجاد، ويشد شعر البالغين وملابسهم ويلعب بها.

ومن بين جميع المواد الكيميائية الضارة التي يستنشقها المرء من دخان السجائر. فإن النيكوتين - المكون الرئيسي المسبب للإدمان - هو، على الأقل، جزء من المشكلة. لقد ناقشنا دور "الخلايا الدهنية المرضية" سابقًا؛ حين تصبح الخلايا الدهنية

مقاومة للأنسولين، فإن باقي الجسد يصبح كذلك أيضًا، في الغالب. والخلايا الدهنية هي أحد الأماكن المباشرة التي يقوم فيها النيكوتين بدوره لتوليد مقاومة الأنسولين[10]، رغم أن الأنسجة الأخرى يبدو أنها تعاني الاستجابة ذاتها، مثل العضلات[11].

وفي هذه الأيام، هناك وسائل كثيرة يمكن للإنسان استخدامها للحصول على النيكوتين، بما فيها علكة النيكوتين والسجائر الإلكترونية (التدخين الإلكتروني)، وهي كلها تزيد من مقاومة الأنسولين. وفي دراسة أخرى منعت المدخنين من تدخين السجائر وحفزتهم على تناول علكة النيكوتين، فإن مَن تناولوا العلكة شهدوا في الواقع زيادة سوء مقاومة الأنسولين لديهم، بينما من لم يتناولوا العلكة أظهروا دليلًا على التحسن العام[12]. ورغم أن الأدلة مازالت شحيحة نوعًا ما، فإن التدخين الإلكتروني يمكن أن يسبب مشكلات مشابهة لعلكة النيكوتين[13].

والحل لتنفس الهواء الملوث، سواء عن عمد أو غير عمد، بديهي، إن لم يكن سهلًا؛ لا تتنفسه - الالتزام التام أو عدمه، ويفضل الالتزام التام. ومع ذلك، حين يتعلق الأمر بالطعام الذي نأكله، فالأمر أصعب قليلًا؛ نحن لا نحتاج إلى التدخين، لكننا نحتاج بالفعل إلى تناول الطعام.

الطعام الذي نأكله

الطريقة الشائعة الأخرى للتعرض للمواد الضارة تكون عبر الفم، فحتى الشخص الأكثر التزامًا يتناول مواد ضارة، بعضها يعرف بأنها تسبب مقاومة الأنسولين.

سنناقش دور الحمية الغذائية بتفصيل أكبر في الفصل الخامس عشر؛ مع ذلك، قبل أن نصل إلى هذا الفصل، فإنه يجدر بنا أن نذكر بعض المكونات المحددة، والمواد التي نتناولها المرتبطة بشكل خاص بمقاومة الأنسولين.

الجلوتامات أحادية الصوديوم

مازالت هذه المادة مستخدمة على نطاق واسع بسبب سماتها المعززة للطعم والنكهة، ومع ذلك فإنه من المعروف على نطاق واسع أنها ضارة بالصحة، ولهذا فإن هناك مطاعم ومنتجات عديدة تعلن على الفور أن طعامها "خالٍ من الجلوتامات أحادية الصوديوم"، ومن الملحوظ أن هذه المادة كانت من أوائل الطرق المستخدمة لتحفيز السمنة لدى حيوانات التجارب![14] ولا حاجة للقول بأنها تزيد من الأنسولين؛ ومنح

الناس كميات هائلة منها ليتناولوها في وقت قصير، يزيد من استجابة الأنسولين لحمل الجلوكوز[15]. وكل جرام من هذه المادة، وهو المعدل اليومي عبر قارة آسيا، يرتبط بنسبة 14% من خطورة الإصابة بمقاومة الأنسولين[16]. (هناك معدلات ضئيلة لجلوتامات أحادية الصوديوم في الأطعمة الطبيعية، مثل أنواع محددة من الفواكه والخضراوات، رغم أن هذه النسبة منخفضة للغاية).

البتروكيماويات

هي مواد بسيطة تنتج من البترول، وعددها هائل، وتمتد عبر آلاف الأغراض المستخدمة بشكل شائع، وهي ليست نادرة أيضًا؛ فتقريبًا جميع الأشخاص على كوكب الأرض يستخدمونها يوميًّا. توجد البتروكيماويات في المواد التي نرتديها، والمستحضرات التي نضعها، ونعم، حتى الأطعمة التي نأكلها أو المشروبات التي نشربها. أغلبها خامل. لكن بعضها على الأقل يؤثر على صحتنا، ويبدو أنه يؤثر على حساسية الأنسولين[17].

فالعنصر البتروكيميائي الوحيد الذي اكتشف أنه سبب لمقاومة الأنسولين هو بيسفينول A أو BPA. فهو في كل مكان، حيث إنه يوجد في زجاجات وقارورات المياه البلاستيكية الناعمة وقنينات الرضاعة والألعاب البلاستيكية ومجموعة من الأطعمة المعلبة. وفي الولايات المتحدة الأمريكية، هناك حوالي 95% من السكان لديهم معدلات ملحوظة من مادة البيسفينول أ في الدم[18]. وفي الحيوانات، يزيد التعرض لهذه المادة من مقاومة الأنسولين، ومن معدلات الأنسولين في الدم. وعند البشر. العلاقة وطيدة ومستمرة، فمن لديهم معدلات مرتفعة من هذه المادة في الدم والبول. يرجح إصابتهم بمقاومة الأنسولين.

والطريقة التي تسبب بها هذه المادة مقاومة الأنسولين بالتحديد ليست واضحة كليًّا. ومع ذلك، قد يكون السبب هو قدرتها على محاكاة الأستروجينات[19]، التي، مع زيادة التعرض المزمن لها، يمكن أن تحفز مقاومة الأنسولين[20].

المبيدات الحشرية

هي أصناف واسعة النطاق من المواد الكيميائية المستخدمة لطرد أو قتل الحشرات. واستخدام المبيدات الحشرية وتعرضنا الدائم لها أمران ملحوظان؛ ويستخدم العالم منها المليارات من الكيلوجرامات سنويًّا (استخدام الولايات المتحدة الأمريكية أقل

من معظم الدول)، ومع ذلك، فهي في كل مكان، مثل البتروكيماويات. وكانت مبيدات الكلور العضوي (مثل دي دي تي) هي النوع الأكثر شيوعًا ذات يوم؛ ورغم ندرتها في العقود الماضية، فإن آثارها مازالت مستمرة. وقد تبين أن التعرض للكلور العضوي ينبئ بالإصابة بمقاومة الأنسولين. واكتشفت دراسة، تابعت الخاضعين لها منذ منتصف الثمانينيات إلى منتصف الألفينيات من القرن الماضي، أن من لديهم معدلات مرتفعة من الكلور العضوي في دمائهم كانوا هم الأكثر احتمالًا بالإصابة بمقاومة الأنسولين[21]. وقامت دراسات قصيرة المدى لإثبات صحة هذه الاكتشافات[22].

إن مادتي البيسينفول A والكلور العضوي متشابهتان في طريقة بقائهما. تتمتع أجسادنا بالقدرة الكبيرة على الاحتفاظ بهذه السموم - وهي مواد يستمر أثرها. وبمجرد أن تتعرض أجسامنا لها، فإنها تخزن في الغالب هذه الذرات الدخيلة الضارة في أنسجتنا الدهنية. ويحتمل أن يكون لدى الشخص الذي يحمل بالفعل دهونًا أكبر في جسده، قدرة أكبر على تخزين بعض السموم. ويحتمل كثيرًا أن تراكم الدهون الحشوية هذه السموم، ويمكن أن يصل حجم هذا التراكم إلى 10 أضعاف أكثر من الدهون تحت الجلدية[23].

السكر والمحليات الصناعية

الآن، أنت تعلم أن السكر يؤثر على الأنسولين، ومن غير المفاجئ أن يرتبط استهلاكنا المتزايد للأطعمة المحلاة - المنتجات ذات السكريات الطبيعية المضافة، أو شراب الذرة عالي الفركتوز - بالمعدلات المرتفعة لمقاومة الأنسولين.

وقد أصبح الفركتوز منتشرًا بشكل مخيف، فهو يوجد في عدد هائل من الأطعمة المعالجة والمعبأة (70% تقريبًا)، سواء مثل فركتوز خام أو سكروز (أي، جلوكوز + فركتوز)، أو مثل شراب ذرة عالي الفركتوز. وبشكل متزايد، يستخدم الفركتوز الخام في المنتجات "الصحية"، بدءًا من المشروبات الرياضية إلى مساحيق البروتين. ويفترض العديد من الناس أن هذه "مقادير صحية"، وبالتالي أصح من السكر والمحليات الأخرى. وهناك توجه مثير للاهتمام خاص بالفركتوز (وأشكاله المتنوعة)، وهو مدى استمرارية استخدامه وعدم التفكير ولو قليلًا في العواقب.

وبغض النظر عن مصدر الفركتوز، وسواء كان الفركتوز خامًا (أي، فركتوز مبلور) أو مركب (أي، سكروز)، فقد تبين أنه يزيد مقاومة الأنسولين[24]. ولم يعرف بعد كيف

يفعل هذا بالتحديد؛ قد يكون عبر آثاره على الدهون المخزنة في الجسم (كما ناقشنا حين تحدثنا عن صحة الكبد - انظر الفصل السابع) أو بزيادة الالتهابات[25].

وسابقًا، تحدثنا عن الإجهاد التأكسدي؛ حيث يزيد السكر، الذي يحتوي نصفه على الجلوكوز والنصف الآخر على الفركتوز، من الإجهاد التأكسدي بسرعة كبيرة[26]. وبالطبع، يزيد هذا الخليط من الكربوهيدرات البسيطة من جلوكوز وأنسولين الدم - وكلما زاد معدلهما، زاد الإجهاد التأكسدي[27].

فالمحليات الصناعية هي مجموعة واسعة النطاق من المركبات غير الغذائية - مواد طعمها مثل السكر لكن سعراتها الحرارية قليلة أو معدومة وليست بها عناصر غذائية. فالأدلة على المحليات المحددة ومقاومة الأنسولين شحيحة، ومع ذلك، يوجد منها ما يكفي لذكره.

وقد استنتج الباحثون أن المحليات الصناعية تزيد من خطورة مقاومة الأنسولين. ووفقًا لإحدى الدراسات، فإن الأشخاص الذين يشربون صودا محلاة صناعيًّا (قليلة السعرات) يوميًّا لديهم فرصة أكبر للإصابة بمتلازمة الأيض ومعرضون لخطورة كبيرة للغاية تقدر نسبتها بـ67% للإصابة بالنوع الثاني من السكري[28]. هذه الدراسات ارتباطية وبالتالي تمنعنا من القيام بأي استنتاجات حقيقية عن المحليات ومقاومة الأنسولين، ومع ذلك، فإن العلاقة القوية تلمح بالفعل إلى علاقة عارضة. وقد تفسرها نظريات قليلة، بما فيها نظريات تفيد بأن المحليات الصناعية تزيد من شهيتنا للطعام "الحقيقي"[29]، وتخدعنا بالتفكير فيما نستطيع أن نأكله أكثر لاحقًا (أي. "لأن هذه الصودا ليست بها أية سعرات حرارية، فإنني أستطيع تناول هذه البطاطس المقلية")[30]، وقد تسبب (أكلتي المفضلة) دفعة صغيرة من الأنسولين[31]، رغم أنها لا تقدم أي سعرات حرارية فعالة.

دعنا ندقق في المعلومة الأخيرة قليلاً. تعرف هذه الظاهرة باسم مقاومة الأنسولين في المرحلة الشعورية، وهي استجابة طبيعية لتحلية الأطعمة التي تساعد على تجهيز الجسم لكمية الكربوهيدرات. نظرًا لأنه يجب هذا! ففي الطبيعي، أي طعام حلو المذاق سيكون كربوهيدراتيًّا. ومقاومة الأنسولين في المرحلة الشعورية هي ببساطة طريقة الجسم "للتحضير" بإفراز القليل من الأنسولين توقعًا لحمل الكربوهيدرات الذي سيسبب إفراز أكبر للأنسولين. وهناك دراسة مثيرة للاهتمام اكتشفت آثار المحلّيات المتنوعة على تغيير معدل إفراز الأنسولين من تناول الطعام. وقد شرب كل واحد من

الخاضعين للدراسة مشروبات محلاة عديدة مع وجبة[32]. فشرب السكروز (السكر) مع وجبة له التأثير الأعلى على إفراز الأنسولين، لكن من المثير للاهتمام أن تناول الأسبارتام مع وجبة له تأثير شبه مطابق للسكر (رغم أن هناك دليلًا يتحدى هذا الدليل[33]). ومع ذلك، فإن سكر الستيفيا وسكر الإريثريتول ومستخلص فاكهة لو هان جوه، مواد ليس لها أي تأثير.

ويجب أن تضع في الاعتبار أن هذه البيانات تركز على تناول مشروب محلى *بينما تتناول وجبة*؛ على افتراض أن المشروبات المحلاة بحد ذاتها لا يبدو أن لها تأثيرًا[34].

المُحلِّيات غير مغذية لنا ولكنها مغذية للبكتيريا في أجسامنا

لا يوجد أي دليل يدعم فكرة أن المُحليات تؤثر على البكتيريا المعوية (ليس بالضرورة بطريقة سيئة)[35]، ويمكن لهذا التعديل المحتمل أن يفسر سبب إمكانية تأثير بعض المحليات على معدلات الجلوكوز والأنسولين في بعض الأشخاص دون غيرهم[36]. مرة أخرى، كل ما سبق مجرد نظريات، ولكن إذا كانت فرضية تأثير المحليات على البكتيريا المعوية صحيحة، فإن هذا رغم كونه أمرًا مثيرًا للإحباط، يعتمد على الشخص.

عديد *السكاريد الشحمي*

قبل إنهاء هذا الجزء، أريد أن أدرج المنافس الأخير فيما قد يعتبر السم الأسوأ: عديد السكاريد الشحمي الذي هو عبارة عن جزيئات تعد جزءًا متأصلًا من نوع محدد من البكتيريا ومعروفة بأنها تنشط حالات مناعية محددة في الجسم.

والأمر الملحوظ بشأن هذه المادة هي أنها توجد في كل مكان؛ في الطعام الذي نأكله، والماء الذي نشربه، وحتى في بعض الحالات، توجد في الهواء الذي نتنفسه[37]. ولذا، فإنها مادة سامة تندرج تحت السموم المستنشقة والمهضومة، والأبحاث التي أجريت على هذه المادة مرتبطة بشكل وثيق بالأبحاث المتنامية التي أجريت خلال الأعوام العشرة الماضية على دور البكتيريا المعوية والخلل الأيضي مثل مقاومة الأنسولين.

ومثـل السمـوم السالـف ذكرها، فإن عديـد السكاريـد الشحمي ينشـط استجابة التهابية تتضمن تحرك البروتينات الالتهابية عبر الجهاز الدوري بأكمله (وكما نعرف. فإن الالتهـاب يرتبط بمقاومة الأنسوليـن)، ومع ذلك، فإن عديـد السكاريد الشحمي بحـد ذاته قابـل للرصد في الدم - وبالفعل، يوجد بكميات أعلـى في الدم عند الأفراد مفرطـي الوزن والمقاومين للأنسوليـن[38]. ومع ذلك، فإننا لا نعلم طريقة أو سبب قدرة هـذه المادة على الخروج مـن الأمعاء أو الرئتين إلى الدم. وتشيـر بعض الأدلة إلى أن هـذه المـادة تمتص بسرعة مـن الأمعاء حين نـأكل مواد غذائية محـددة، كالدهون[39] أو الفركتـوز[40]. ومـع ذلك، فإن هـذه الاستنتاجات محدودة، حيـث إن غالبية الأبحاث الخاصة بهذا الموضوع أجريت على الفئران، والتي تستجيب بشكل مختلف للغاية تجاه الأطعمة وعديد السكاريد الشحمي، عن الإنسان.

كوليسـترول البروتيـن الدهني منخفض الكثافة: شـبكة دفاعنا ضد عديد السكريات

الكوليسـترول وما يحمله من بروتينات دهنية (عالية الكثافة أو منخفضة الكثافة أو وضيعة الكثافة) غالبًا ما تناقش في سياقات سلبية، كما لو أنها أمـر نخافه، ومع ذلك، فإن هذه البروتينات الدهنية، خاصة عالية الكثافة، تلعب أيضًا دورًا مهمًّا في "إبطال مفعول" عديد السكاريد الشحمي. فهي على وجه التحديد، تلتصق بعديد السـكاريد الشحمي وتصحبه إلى الكبد، وتمر من هناك إلى الأمعاء وخارج الجسـم[41]. فـي الحقيقة، قد يكون هذا هو سبب كون الأشخاص ذوي المعدلات العالية من كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة أكثر احتمالًا للإصابة بالالتهابات الحادة[42].

ملح قليل للغاية

كلا، هـذا ليسـ خطـأ مطبعيًّا - فتنـاول كمية قليلـة للغاية من الأملاح يمكـن أن يولد مشـكلات أيضيـة. وبسبب الخوف مـن أن الملح قـد يزيد ضغط الـدم (رغم أن هذا يحـدث حسب الشخص؛ انظـر الفصل الثاني)، فإن الأطباء كانـوا يوصون منذ عقود

بتناول كمية قليلة للغاية من الملح. والفكرة هي أن تناول كمية قليلة للغاية من الملح هو أفضل من التعرض لخطورة الإفراط فيه، ولسوء الحظ، هذا أمر غير صحيح ببساطة.

في إحدى الدراسات، أخذ الباحثون 27 رجلًا ذوي ضغط دم طبيعي أو مرتفع، ومنع استهلاكهم للملح لأسبوع[43]. وكان الخبر السيئ الأول هو أن ضغط دمهم لم يهبط، والأسوأ من هذا هو أنهم أصبحوا مقاومين للأنسولين. ولا عجب في أن الباحثين كانوا ميالين لملاحظة "الأثر السلبي المحتمل لحظر تناول الملح الغذائي". وقد أيدت دراسة أخرى فكرة أن الكمية القليلة للغاية من الملح تسفر عن مقاومة الأنسولين: وقد قضى 152 رجلًا وامرأة أصحاء في هذه الدراسة أسابيع يبدلون فيها بين الحميات الغذائية منخفضة أو قليلة الأملاح، مع قياس معدلات الأنسولين أو حجم مقاومة الأنسولين في نهاية كل أسبوع[44]. وبالمثل مع الدراسة السابقة، فقد أصبح الخاضعون لهذه الدراسة أكثر مقاومة للأنسولين حين تناولوا ملحًا أقل.

وتفسير هذه الاستجابة الحساسة تجاه الملح مبنية على الهرمونات، فبينما يهبط معدل تناول الأملاح، تبدأ الكليتان عملية إعادة امتصاص أكبر قدر ممكن من الأملاح من البول، وتعيده إلى الدم. تذكَّر أن هذا يحدث بسبب هرمون الألدوستيرون (لتذكر المعلومات عنه، عد إلى الفصل الثاني). ومع ذلك، ففي حين أن هرمون الألدوستيرون يعمل على استعادة الملح من البول، فإنه أيضًا يحفز الأنسولين، ما يولد مقاومة الأنسولين[45].

التجويع

كانت جملة "تناول طعام أقل" فكرة تقليدية تتعلق بالسيطرة على الجلوكوز والأنسولين للأشخاص مفرطي الوزن والمصابين بالنوع الثاني من السكري.

وللأسف، وفي حين أن هذه نصيحة مبنية جزئيًّا على الأدلة، فإنه من الممكن أن يساء تطبيقها أو استخدامها تمامًا؛ فهناك خيط رفيع بين الصوم والتجويع. فتناول الطعام القليل لفترة طويلة يمكن أن يصبح مضرًّا، كما هي الحال مع اضطرابات الأكل، مثل فقدان الشهية العصبي أو النهام العصبي. والأكثر من هذا هو أنه كما رأينا، هناك آثار ملحوظة وغير متوقعة على الأطفال المولودين لأمهات يعانين حالات الحرمان من الطعام؛ انظر الفصل الرابع.

وهناك فارق مهم بين الصوم - حتى الصوم لأيام متعددة - والتجويع، وهو حالة النسيج العضلي. إذا استمر الصوم لدرجة تؤدي إلى فقدان ملحوظ في كتلة العضلات، فإن الفجوة بينهما قد سدت رسميًّا: فقد تحول الصوم إلى تجويع. وهذا ليس أمرًا يحدث بسرعة كبيرة - فنحن لا نكون أصحاء كثيرًا إذا كانت لدينا كتلة عضلية صغيرة لتحريك أجسامنا. يدافع الجسم عن العضلات حتى ينخفض معدل الدهون لدينا - ونظرًا لأننا جميعًا لدينا معدلات متنوعة من الدهون، فإنه من الصعب أن نحدد عددًا معينًا للأيام التي نستغرقها حتى نصل للحد الأقصى لانخفاض الدهون.

ومع ذلك، إذا قمنا بالصوم بشكل صحيح، فقد يكون ذلك إستراتيجية فعالة لإدارة معدلات الأنسولين. سنناقش الفائدة العلاجية للصوم المتقطع في الفصل الخامس عشر.

أمور نفعلها

وبعيدًا عن الطعام الذي نأكله أو الهواء الذي نتنفسه، فإن أفعالنا اليومية الحياتية مهمة بقدر كبير للصحة الأيضية وحساسية الأنسولين، وهذه الأمور التي نفعلها متنوعة. بالطبع - نحن جميعًا نعيش حيوات مختلفة ونقوم بمهام مختلفة - لكننا جميعًا نشترك في أمرين مهمين بقدر كبير للحفاظ على الأداء الصحي للأنسولين.

النوم

حين ننام، فإن استجاباتنا للبيئة تنخفض، ما يسمح لأجسادنا بالتعافي. فنحن جميعًا نعلم أن الحصول على نوم كاف هو أمر ضروري للصحة الجيدة. (هناك تحذير للآباء الجدد: لن تستمتع بقراءة ما يلي ...). لكن كيف نحدد كلمة "كافٍ" حين يتعلق الأمر بالنوم؟

القصة التقليدية هي أننا جميعًا نحتاج إلى 8 ساعات تقريبًا من النوم الجيد. لكن ليس بالضروري أن يكون هذا هو الحال. فقد أشارت أدلة حديثة للغاية إلى أن العديد من الحضارات الأولى كان أهلها يستيقظون مبكرًا .. أو ينامون متأخرًا. وفي المتوسط، يبدو أنه من المحتمل أن أجدادنا كانوا ينامون من 5 إلى 7 ساعات ليلًا. أقل من الساعات الثماني الموصى بها في النوم. قد يحتاج بعضنا إلى ساعات نوم أقل

مـن غيره، وبعضنا لديه تحـور في جين (DEC2) يسمح لنـا بالاكتفاء بالنوم القليل للغاية[46].

وفـي حين أننا نستطيـع أن نتجادل بشأن الفتـرة الزمنية الفعلية للنـوم ليلاً، فإن هناك توافق آراء مدعم علميًّا وواضحًا للغاية على أن عدم الحصول على القسط الكافي مـن النوم، أيـا ما قد يعنيه هذا لكل فـرد، هو ما يضر بالصحة. فأحـد الآثار السلبية العديـدة للإصابة بمشاكل النـوم هو التغييرات البارزة في جهاز الغدد الصماء – تغير هرموناتنـا. وعلـى وجه خاص، يمكن لأسبوع واحـد من قلة النـوم أن يجعل الشخص مقاومًـا للأنسولين أكثر بنسبة 30% مقارنة بأسبوع من النوم الطبيعي[47]. في الحقيقة، أشـارت دراسـة حديثة أن هـذا التأثير أكثر قـوة؛ يومان فقط مـن الحرمان من النوم (50% تقريبًا من المعدل الطبيعي) كافيان لجعل الأصحاء مقاومين للأنسولين[48].

الضوء المفرط أمر لا يمكن تجاهله

إذا عانـى الشـخص مرض الأرق، فقـد لا يهم كثيرًا إذا ما اسـتيقظ كثيرًا في الليل، لكن بالأحرى ما يفعله حين يسـتيقظ ليلاً. وبشكل خاص، فإن التعرض للأضواء السـاطعة، مثل وهج الشاشـة الإلكترونية الصغيرة قد يكـون هـو العامل المحدد لما إذا أصيب الإنسـان بمقاومة الأنسـولين أو لا عـن طريق الحرمـان من النوم. يغير التعرض للضـوء ليلاً من معدلات الميلاتونين والكورتيزول؛ والتأثير لا يكون كبيرًا بهذا القدر عند الحرمان من النوم بدون التعرض للأضواء، ما يشير إلى أن البقاء في الظلام يمكن أن يحفز مقاومة الأنسولين بدرجة متوسطة[49].

نظـرًا لأن الحرمان من النوم يمكن أن يؤدي إلى مقاومة الأنسولين، فمن كان يظن أن الغفوات الطويلة يمكن أن تسبب مشكلة في مقاومة الأنسولين أيضًا؟ وكما يحدث مع النوم ليلًا، فإن الوقت يهم، ومع الغفوة، يتبادر إلى أذهاننا الرقم السحري وهو حوالي 30 دقيقة. وبالمقارنة مع الأشخاص الذين لا يحصلون على غفوات، فإن مَنْ يغفو أكثر من ساعة يوميًّا كل يوم، يكون أكثر احتمالًا بالإصابة بمقاومة الأنسولين، بينما من يغفو حتى 30 دقيقة يوميًّا أقل احتمالًا بالإصابة به[50].

نمط الحياة الخامل

يمكن أن ينطبق الشعار "استخدم الشيء وإلا ستخسره" على حساسية الأنسولين والنشاط البدني - فكلما قلَّت حركة أجسادنا، زادت مقاومة الأنسولين. وفي الحقيقة، هذه الظاهرة ملحوظة بشكل واسع النطاق وقوية لدرجة أن العديدين اشتبهوا بأن الخمول الجسدي هو السبب الرئيسي لكون مقاومة الأنسولين تزداد سوءًا مع تقدم السن[51]. فالخمول لأيام قليلة يسبب حالة واضحة من مقاومة الأنسولين حتى لدى الأشخاص الأصحاء[52]، والمشكلة تزداد سوءًا عند كبار السن[53]. وهذا ليس بالأثر غير الملحوظ -أسبوع واحد فقط من الخمول يمكن أن يزيد من مقاومة الأنسولين بمقدار سبعة أضعاف![54] في الحقيقة، الأسابيع القليلة من عدم الحركة لها تأثير دائم على مقاومة الأنسولين؛ حتى حين يتحرك الشخص مجددًا، فإنها تدوم لأسابيع بمقدار الضعف، مقارنة بالشخص الذي يحافظ على نشاطه البدني.

وفي حالة عدم استخدام عضلاتنا، غالبًا ما تحدث مقاومة الأنسولين: فنظرًا لأننا لا نستخدمها، تكون أقل استجابة للأنسولين، ومن المثير للاهتمام أن مقاومة الأنسولين تحدث بدقة هائلة بناءً على العضلات غير المستخدمة. وعلى سبيل المثال، إذا كانت هناك ساق موضوعة في جبيرة (وبالتالي، لا تتحرك)، فإنها تصبح أقل حساسية للأنسولين بمقدار النصف، مقارنة بالقدم المتحركة خلال أيام فقط[55]. فالآليات الجزيئية التي تفسر حدوث مقاومة الأنسولين في العضلة غير المتحركة مبهرة - في الأساس، تهاجم قلة الحركة مسارات الالتهاب في الجسم. وقد اكتشفنا الطريقة التي يمكن من خلالها للالتهاب أن يسبب مقاومة الأنسولين (انظر الفصل 12)، وتحدث هذه الأمور ذاتها في حالة عدم استخدام عضلاتنا: وتمر العضلة بزيادة في نشاط الحالات الالتهابية، التي تحفز مقاومة الأنسولين[56].

حتى إن الجلوس لفترة طويلة والذي يبدو في ظاهره حميدًا، يرتبط بزيادة مقاومة الأنسولين[57]. وقد اكتشفت دراسة مثيرة للاهتمام للغاية أن جلوس الناس لساعتين قبل الوجبة، مقابل مقاطعة الجلوس بشكل طفيف، فإن استجابة جلوكوز الدم للوجبة كانت أعلى بنسبة 45% [58]. والحل البسيط للحد من ضرر مقاومة الأنسولين الذي يسببه الجلوس هو مقاطعته كل 20 دقيقة لمدة دقيقتين على الأقل. على سبيل المثال، اثن عضلاتك من حين إلى آخر؛ فقبض العضلة 30 مرة لثوانٍ كافٍ للمساعدة في تقليل الخطورة[59].

أنا أعلم ما تفكر فيه: هناك الكثير للغاية من الأمور لنقلق بشأنها في الحياة، والآن علينا أن نقلق بشأن الهواء الذي نتنفسه والمواد الكيميائية التي نبلعها وأكثر. في حين أنه من المستحيل أن ننجح في هذا بنسبة 100%، فإننا يجب أن نبذل جهدًا في التدقيق بحق في عاداتنا وبيئاتنا لتحديد المتغيرات التي نستطيع السيطرة عليها. فإذا كنت تعيش في مدينة ذات جودة هواء سيئة للغاية، لا تستطيع تغيير هذا؛ قد تفكر في شراء قناع تنفس يمكنه تنقية الجسيمات الدقيقة PM2.5. أما عن النوم، بقدر صعوبة الحصول عليه، فإنه يمكن تحسينه بممارسة العادات الجيدة - خاصة إطفاء الشاشات قبل النوم.

أتمنى أن تركز على بعض النواحي التي تستطيع التركيز عليها في بيئتك وسلوكياتك. فبعض هذه الجهود الصغيرة أكبر من الأجزاء الفردية؛ بقدر ما قد تبدو هذه الأمور تافهة، فإن إبعاد هاتفك في وقت مبكر من المساء، وتغيير منقي الهواء في منزلك يؤثران على طريقة إحساس جسدك واستجابته للأنسولين، لكنك ستريد أن تقوم بالكثير من الأمور بعد أن تتعلم حلولاً أكثر لمنع مقاومة الأنسولين وإبطال مفعولها - وهذا ما سنناقشه في الجزء التالي من الكتاب.

الجزء الثالث

الحل

كيف يمكننا علاج متلازمة مقاومة الأنسولين؟

الفصل الرابع عشر

تحرَّك:
أهمية النشاط البدني

بعد التعمق في أسباب متلازمة مقاومة الأنسولين، والأمراض والاضطرابات الكثيرة الناتجة عنها؛ حان الوقت للنهاية السعيدة: هناك طرق متعددة لمنع متلازمة مقاومة الأنسولين، بل ومنع تأثيراتها. والهدف من هذا الجزء هو إبراز الاكتشافات المدعومة علميًا لتحسين متلازمة مقاومة الأنسولين، مع الكشف عن الفوائد والعقبات إذا أمكن.

أنا من أشد المؤيدين للمبدأ القائل إن تغيير أسلوب حياتنا يمكن أن يقلل من خطر إصابتنا بمتلازمة مقاومة الأنسولين، بل علاجها بعد الإصابة بها، وأدرك أن هذا المنظور يمكن أن يكون محبطًا أو مشجعًا؛ فالتعهد بتغيير نظامك في التمارين الرياضية أو نظامك الغذائي ليس سهلًا مثل أخذ قرص الدواء، والنتائج ليست سريعة مثل نتائج جراحات السمنة. لكن بتغيير أسلوب حياتنا، يمكننا علاج مسببات مقاومة الأنسولين في الجسم في المقام الأول، بدلًا من علاج الأعراض بالأدوية أو الخضوع لعمليات جراحية صعبة، بل لا يمكن التعافي من آثارها عادة (كما سنرى في الفصل السادس عشر).

وبالتالي، فأسلوب حياتنا يمكن أن يكون سببًا وعلاجًا لمتلازمة مقاومة الأنسولين. وبالطبع، كما رأينا من قبل، لدينا سيطرة بسيطة أو منعدمة على عوامل مثل الصفات الوراثية والتلوث البيئي، لكن الغالبية العظمى من الناس، بمن فيهم كل شخص يقرأ

هـذا الكتـاب - وأنت منهم! - يمكنهـم التحكم في أسلوب حياتهـم، وحتى إذا لم تكن العوامـل الأخـرى المسببة لمتلازمة مقاومـة الأنسولين (مثل الصفـات الوراثية) في صالحنا، فإن أسلوب الحياة هو أقوى تغيير يمكننا إحداثه.

المكونـان الرئيسيـان لأسلوب الحيـاة اللذان يشمـلان مخاطر متلازمـة مقاومة الأنسوليـن هما: كيف نتحرك، والطعام الـذي نأكله - بعبارة أخرى، ممارسة التمارين الرياضية والنظام الغذائي.

قبـل أن تشكـو مدى تكرار هذه العبـارة، وقبل أن تضع يديك بيـن رأسك خوفًا من الانضبـاط والصبر المطلوبين، اعلم أن تغييـر نشاطك البدني والأطعمة التي تتناولها لا يشتـرط أن تكـون تجربة مؤلمة، كالتي ربما خضتها من قبـل، فبالنظر إلى متلازمة مقاومـة الأنسوليـن (والأمراض الكثيـرة الناتجة عنها)، عندما يتعلـق الأمر بالنظام الغذائي والتمارين الرياضية، فما تعتقد أنك تعرفه ربما يكون خاطئًا ... وما جربته من قبل ربما لم يكن مفيدًا كما تصورت. إذن لا مزيد من التمارين من أجل الماراثون الذي ربما لن تخوضه (أو تمشي فيه)، وحان الوقت لتناول الأطعمة الخالية من الدهون.

الحركة مهمة

ممارسـة التماريـن الرياضية مفيدة جـدًا لتحسين متلازمة مقاومـة الأنسولين، ففي الواقـع، أي نـوع من أنواع النشاط البدني يمكـن أن يساعد على علاج متلازمة مقاومة الأنسولين لأنه يزيل الجلوكوز من الدم دون تدخل الأنسولين.

قـد تفيد بعض المراجعة هنا. وبالعودة إلى الفصـل الأول، أخبرتك بأن الأنسولين "يفتـح الأبـواب لتوجيه الجلوكوز في الدم لمناطق مختلفة في الجسم، مثل الدماغ، والقلـب، والعضلات، والأنسجـة الدهنية". وتعتمـد أجسامنا علـى الأنسولين لتوجيه الجلوكـوز في الدم لهذه الأنسجة وإعادة مستوياته الطبيعية. في الواقع، عملية التنقية هذه بالغة الأهمية؛ لدرجة أن آكلات الجلوكوز الأساسية - عضلاتنا - يمكن أن تحصل من تلقاء نفسها على الجلوكوز.

ولتحريـك أجسامنا بـأي شكل من الأشكال، يجب أن تنقبـض العضلات (تنثني). المثير للاهتمام أنه بينما تنقبض العضلات، فإنها تكون قادرة على امتصاص الجلوكوز مـن الـدم دون استخـدام الأنسوليـن (بالمناسبة، هنـاك خرافة تقـول إن العضلات تستخدم الجلوكوز فقط للحصول على الطاقة، لكن يمكن للعضلة أن تستخدم مصادر

غذائيــة أخرى بالطبــع، مثل الدهــون أو الكيتونات، بشــكل جيد - وستفهــم بعد بضع صفحات لماذا ذكرت ذلك). وهذا يعني أنه حتى إذا كانت العضلة مقاومة للأنسولين، فإنهــا يمكن أن تسحــب الجلوكوز من مجرى الدم عند الانقباضــ؛ ولأن الحركة تمكن هــذه العملية المعتمدة علــى الأنسولين، ينخفض مستوى الأنسوليــن في الدم في أثناء وبعــد ممارسة التماريــن الرياضية بفترة قصيرة[1]. في الواقــع، الحركة وحدها مفيدة جدًّا لدرجة أن حساسية الجسم للأنسولين تزيد حتى دون أي تغيرات في الوزن[2].

بخلاف الانقباضــ العضلي وعملية تجنب الأنسوليــن المتضمنة، يبدو أن ممارسة التماريــن الرياضية تحسن الحساسية للأنسولين بتخفيــف الكثير من أعراضها، مثل السمنة البطنيــة، والإجهاد التأكسدي، والالتهاب، وغير ذلك. وقد أجريت دراسة على أفراد مصابين بمتلازمة مقاومة الأنسولين وطلب منهم ممارسة المشي معتدل الكثافة لمدة ثلاثة أشهر[3]. ففقد المشاركون على مدار الدراسة القصيرة نسبيًّا 2% من دهون الجســم في المتوسط، وكان السبب الرئيسي لذلك هــو الدهون الحشوية. هذا التغيير الــذي وصلــت نسبته إلى 2% لم يكن كبيرًا، ومع ذلك فإنه كان كافيًا لتحسين حساسية المشاركين في الدراسية للأنسولين. علاوة على ذلك، وجدت دراسة أخرى أن ممارسة التماريــن الرياضية لمدة ثلاثة أشهــر قللت علامات الالتهاب والإجهاد التأكسدي دون إنقاصــ الوزن[4]. ممارســة التمارين الرياضيــة المنتظمة ومنخفضــة الكثافة يمكن أن تحسن جودة النوم وقد تقلل علامات التوتر أيضًــا[5].

التمارين الرياضية وإنقاص الوزن

بقدر ما تســمع عن التمارين الرياضية وإنقــاص الوزن، قد تتوقع وجود شــبه إجمــاع من الأبحــاث بأن ممارســة التماريــن الرياضية تــؤدي إلى انخفاض كبير في الوزن.

والمثير للاهتمام هو ما توضحه عقود من البيانات: التمارين الرياضية وحدها ليســت نشــاطًا فعالًا لإنقاص الوزن[6]. لكن هذا بالطبع ليس سببًا لعدم ممارسة التمارين الرياضية ـ قد لا تتضمن فوائد التمارين الرياضية إنقاص الوزن، لكنها تتضمن عدة أشياء أخرى، بما فيها اكتساب عضلات وعظام أقوى، وتحسن أداء القلب والرئتين.

ومـن الجوانب الأخرى المثيـرة للاهتمام فيما يتعلق بالتماريـن الرياضية كنشاط بدنـي لتحسيـن متلازمـة مقاومـة الأنسوليـن هـي أنهـا تجدي مـع مختلـف الأعمار والأجناس[7]. كشفت إحدى الدراسات أن ممارسة التمارين الرياضية المنتظمة لمدة 16 أسبوعًا لم تحسن القوة البدنية بنسبة 50% تقريبًا لدى الرجال الذين تتراوح أعمارهم بيـن الخمسين والخامسة والستين فحسب، بل حسَّنت أيضًا من الحساسية للأنسولين بمـا يتجاوز الـ20%. حدث هذا دون أي تغييرات في النظـام الغذائي لهؤلاء الرجال - واقتصر على مجرد ممارسة التمارين الرياضية.

التمارين الهوائية في مقابل تمارين المقاومة

السؤال هو: "هل ستركض (أو ستركب الدراجة أو ستسبح) أو سترفع الأثقال؟".

إذا كان لديك وقت متاح، يمكنك ممارسة التمارين الهوائية وتمارين المقاومة معًا؛ وسترى تحسنًا أقوى ممـا ستجده مع ممارسة التمارين الهوائيـة أو رفع الأثقال فقط. لكـن في النهاية، معظمنا يخصص الساعات المحدودة المتاحة له فقط للنشاط الذي يولد أكبر فائدة.

وقد استكشفت الغالبية العظمـى من الأبحاث مسألة التمارين الرياضية ومتلازمة مقاومـة الأنسولين في حالـة ممارسة التمارين الهوائية فقط، غيـر أن هناك دراسات كثيرة أكدت بالفعل أن ممارسة تمارين المقاومة، حتى إذا كانت مرتين أسبوعيًّا، كافية لتحسيـن الحساسية للأنسولين[8]. كل هـذا يعمل على تعزيز دور التمارين المنتظمة في علاج متلازمة مقاومة الأنسولين.

كشفـت الدراسـات التي قارنـت بين تأثيـر التماريـن الهوائية وتماريـن المقاومة علـى زيادة الحساسيـة للأنسولين أن تماريـن المقاومة قد تكون أفضـل من التمارين الهوائيـة فـي تحسين الحساسية للأنسوليـن بسرعة كبيرة[9]. تتبعـت إحدى الدراسات حوالـي 32 ألـف شخـص على مـدار 20 سنة تقريبًـا، ووجـدت أن ممارسـة التمارين الهوائيـة أو تماريـن المقاومة لساعتيـن ونصف أسبوعيًّـا ولدت تحسينـات مشابهة، لكـن تماريـن المقاومـة ولـدت نتائج أفضـل عندما قضـى المشاركـون وقتًـا أقل في ممارستهـا[10] (بالتالـي إذا كانـت لديـك ساعـة واحـدة متاحـة أسبوعيًّـا لممارسـة التمارين الرياضية، فمن الأفضل ممارسة تمارين المقاومة، لما لها من نتائج أفضل). ويرجـح أن ينتـج ذلك عن التغييرات فـي الكتلة العضلية لكل شخـص، والتي تصاحب

كل نوع من أنواع التمارين[11]؛ حيث تزيد تمارين المقاومة الكتلة العضلية عكس التمارين الهوائية[12]. ولعلك تتذكر أن العضلات هي أكبر عضو في جسم الفرد العادي؛ كما أن العضلات هي أكبر منطقة لامتصاص الجلوكوز الذي يحفزه الأنسولين. فإذا كانت لدينا كتلة عضلية أكبر، فإن المساحة التي يمكن أن نرسِّب فيها الجلوكوز في الدم تكبر، ومن ثم ينخفض مستوى الأنسولين في الدم.

وزن الجسم ليس كل شيء

تظهر دراسات بعينها تحسينات أكبر في وزن الجسم بممارسة التمارين الهوائية مقارنة بتمارين المقاومة. وبالطبع، تعتمد تحسينات كثيرة على طول مدة ممارسة المشاركين في الدراسة للتمارين الرياضية، وهذا يختلف بشدة بين الدراسات، لكن المشكلة الأكبر مع هذه النتائج أن وزن الجسم ليس مؤشرًا لتركيب الجسم، فوزن العضلات أكبر من الدهون، وبقدر ما تزيد تمارين المقاومة الكتلة العضلية أكثر مما تفعله التمارين الهوائية، يؤثر هذا على وزن الجسم بطبيعة الحال.

وملخص الأمر هو أن أفضل تمرين رياضي هو التمرين الذي ستؤديه أنت. ولا شك في أن هناك فائدة لتحدي نفسك لفعل شيء لست معتادًا عليه (أو حتى مرتاحًا له). لكن، إذا كان كرهك لأحد أشكال التمارين الرياضية شديدًا لدرجة أن التعهد بممارسته سيعني توقفك عن فعل أي شيء، مارس فقط التمرين الرياضي الذي تعرف أنك ستلتزم به، واجتهد في ممارسته فقط.

الكثافة

بخلاف ممارسة التمارين الرياضية بانتظام، فإن ثاني أهم متغير يتعلق بالتمارين الرياضية ومتلازمة مقاومة الأنسولين هو الكثافة. فعادة ما يكون الناس غير مهتمين بتمارينهم الرياضية؛ سواء أكانت هوائية أم تمارين مقاومة، ويميل الكثير منا إلى ممارسة التمارين الرياضية دون حماس، وينبغي أن تكون التمارين الرياضية تجربة قاسية نسبيًّا. فالجهد والتركيز اللذان نمنحهما للتمارين الرياضية قد

يكونان مكروهين للبعض منا، لكن اعلم أن الفائدة عظيمة. فالأفراد القادرون على ممارسة التمارين الرياضية بنشاط أكبر يختبرون تحسينات أكبر في الحساسية للأنسولين (وغيرها من الفوائد) [13]. لكن إذا كانت كثافة التمارين الرياضية عالية جدًّا ما يحول دون ممارستها، وتذَّكر ببساطة أن أداءها بأي كثافة هو أفضل انطلاقة.

فكِّر قبل أن تشرب

إذا كان سبب ممارستك التمارين الرياضية هو تحسين صحتك الأيضية بتحسين الحساسية للأنسولين، تجنَّب المشروبات السكرية بعد ممارسة التمارين الرياضية ـ لأنها تزيد الوضع سوءًا. فالتمارين الرياضية طريقة جيدة لتحسين الحساسية للأنسولين، لكن زيادة حمل الجلوكوز بعد ممارستك التدريبات الرياضية، الذي يراه البعض ضروريًّا، يجعلك تفقد بعض الآثار الجيدة للتمارين الرياضية الهادفة لزيادة الحساسية للأنسولين[14]. أفضل اختيار هو تجنب المشروبات السكرية والأطعمة السكرية بعد ممارسة التمارين الرياضية.

وفي حالة التمارين الهوائية، يمكن أن يكون من الأفضل تقليل كثافتها، خاصة إذا كنت في المراحل الأولى لتغيير نظامك الغذائي؛ إذا بدأت تناول أطعمة تحتوي على نسبة دهون أعلى وكربوهيدرات أقل (سنتحدث عن هذا بالتفصيل في الفصول التالية)، فإن تقليل كثافة التمارين الرياضية سيمنح جسمك الوقت للتكيف مع هذا المصدر الغذائي البديل. وفي حالة التمارين منخفضة الكثافة، يستخدم الجسم كمية أكبر نسبيًّا من الدهون كغذاء[15]. والأهم من ذلك هو أنه عندما يصبح الشخص مدربًا جيدًا يومًا بعد يوم، يتمكن الجسم من استخدام الدهون في الغالب بدلًا من الجلوكوز بكثافات مضاعفة.

وعندما تتكيف مع استخدام الدهون لتنشيط تمارينك الرياضية، قد تعني زيادة الكثافة المشي الأسرع من المعتاد، أو الهرولة مع الجري المتقطع، أو الهرولة السريعة، أو الهرولة مع الجري المنتظم. وينطبق المبدأ العام نفسه مع أي شكل من

أشكال التمارين الهوائية، مثل ركوب الدراجات أو السباحة. وفي الواقع، بالنسبة لهؤلاء الأشخاص الذين يعانون ضيق الوقت، فإن زيادة كثافة التمارين الرياضية لفترة أقصر (20 دقيقة تقريبًا) فعالة على أقل تقدير في تحسين متلازمة مقاومة الأنسولين بقدر التمارين الرياضية منخفضة الكثافة التي تستمر لفترة أطول[16]. أحد أشكال التمارين الرياضية، المسمى بالتدريب المتواتر عالي الكثافة، فعال جدًّا لدرجة أن شهرته بلغت الآفاق؛ ويحتمل أن تكون قد مارسته أنت أو شخص تعرفه.

في حالة تمارين المقاومة، يعني التمرين الرياضي عالي الكثافة الاقتراب من الإرهاق أو الإرهاق التام في كل مجموعة من مجموعات التدريب، سواء بزيادة الوزن، أو القيام بالمزيد من التمارين الرياضية نفسها. ولا يتطلب شكل التمرين الرياضي هذا بعض الوقت للتكيف مع الروتين الأشد صعوبة فحسب، بل يتطلب عزيمة أكبر أيضًا - فمواصلة ممارسة التمرين الرياضي حتى تعجز عن تكرار التمارين شاق بدنيًّا بقدر ما هو شاق ذهنيًّا. وأكرر، تحتاج تمارين المقاومة لعزيمة، ولتجنب الإصابة، ينبغي أن تتبع تمارين المقاومة خطوات تدريجية لتصل للمرحلة التي يحدث فيها الإرهاق التام بين المرة الخامسة والخامسة عشرة من تكرار مجموعات التمارين الرياضية نفسها. لكن عدد المرات التي تمارس فيها التمرين الرياضي أقل أهمية من الوصول لمرحلة الإرهاق التام.

وبعد قراءة هذا الفصل، قد تستنتج أن الدرس المستفاد هو: "تحرك كثيرًا وابذل قصارى جهدك". وستكون الرسالة الأفضل هي "فقط افعلها" - ابدأ من مكانك بفعل ما تستطيع فعله. إذا كنت صادقًا مع نفسك (أو تثق بأن شخصًا آخر سيكون صادقًا معك)، ستحرص على زيادة تواتر أو كثافة التمارين الرياضية بانتظام لمضاعفة تأثير جهودك لزيادة الحساسية للأنسولين. وأيًّا كان القرار الذي تتخذه، وبقدر ما يمكن أن تكون التمارين الرياضية فعالة في علاج متلازمة مقاومة الأنسولين، من الأفضل أن يقابل ذلك تغييرات في الأطعمة التي نتناولها وكذلك أوقات تناولها.

البرودة

هل يمكـن للبيئـات المريحة ذات الاعتـدال الحراري أن تكـون جزءًا من تراجع المعدل الأيضي لدينـا؟ التعرض المتكرر للبرودة ربما يكون أكثر شيء غير متوقع (وغير مريح) يمكنك فعله لتحسين مستويات الأنسولين لديك والتحكم بها.

قبـل الغوص في تفاصيل الأدلة التي تشـير إلـى أن التعرض للبرودة يحسـن الحساسية للأنسولين، أحتاج إلى تعريفك بنوع من أنواع الدهون التي ربما لم تسـمع بها ـ الدهون البنية. فمعظم الدهون داخل أجسـامنا هي "دهون بيضاء" تُسـمى "الأنسـجة الدهنية البيضاء" ـ لون الأنسجة نفسها شـديد البياض، ويرجع ذلك جزئيًّا إلى نقص الميتوكوندريا داخل الخلايـا الدهنية (لون الميتوكوندريـا أحمر إلى بني). غير أن هناك جيوبًا دهنيـة صغيرة في الجسـم لا تصبح الخلايا الدهنية أصغـر حجمًا معها فحسب، بل بنية جدًّا أيضًا؛ وتكون مشبعة بالميتوكوندريا. والميتوكوندريا هـي "مراكز طاقة" مهمة، حيـث توفر الطاقة للخليـة بتفتيت الجلوكوز والدهـون. لكـن الميتوكوندريـا داخل الأنسـجة الدهنيـة البنية تتصرف بشـكل مختلف قليلًا عـن معظم الأنسـجة الدهنية، وبوجه عـام، تحرق الميتوكوندريا المغذيات فقـط (أي، الكربوهيدرات أو الدهون) المعتمدة على احتياجات الخلية من الطاقة؛ وبالتالي، استهلاك الخلية للطاقة يحدد إنتاج الخلية للطاقـة أو يقترن به؛ وهذا يبدو منطقيًّا. لكن الميتوكوندريا داخـل الأنسـجة الدهنيـة البنية تكون غنيـة بالبروتينـات المفرقة؛ وكما يشـير اسـمها، تسـمح هذه البروتينات للميتوكوندريا بحـرق المغذيات، وبـدلًا من توفير الطاقة للخلية، فإنها تولد الحرارة. وبالتالي فإن الدهون البيضـاء تريـد أن تخزنالدهون، والدهون البنية تريـد أن تحرق الدهون. في الواقع، عندما تنشـط الأنسـجة الدهنية البنية، يكون لها معدل أيضي مماثل للعضلة، وتسـتهلك كمية الجلوكوز نفسـها التي تستهلكها الخلايا العضلية[17].

وهنا يأتي دور البرودة؛ حيث تنشـط الأنسـجة الدهنيـة البنية عندما يتعرض جلدنا للبرودة.

وتبلــغ "درجة الحرارة المثالية" بالنســبة للجلد نحو 18 درجة مئوية تقريبًا، حيث تصبح الأنســجة الدهنية البنية نشطة لدى الرجال والنساء، وتبــدأ بحرق الجلوكوز في محاولة لتدفئة الجســم[18]. وتعد درجة الحرارة هذه فريدة لأنها تتطلب، بالنسبة لمعظم الأشخاص، من الجسم أن ينشط قليلًا وليس كثيرًا للبقاء دافئًا. لن ترتعش العضلات لأن الأنســجة الدهنية البنية قادرة على تنشــيط حرارة كافية وتوليدها (في الواقع، هذه العملية تفســر ســبب عدم ارتعاش الأطفال الرضع ـ نظــرًا لأن لديهم عددًا كبيرًا من الأنســجة الدهنية البنية التي تبقيهم دافئيــن). لكن عندما تقل درجة الحرارة عن 18 درجة مئوية، يبدأ الجسم يرتعش، وهي طريقة أكثر إثارة (وفاعلية) لتوليد الحرارة للحفاظ على درجة الحرارة الداخلية للجسم.

الجلوكوز وثيق الصلة بهاتين العمليتين (التوليد الحراري بالارتعاش، وعــدم الارتعاش) وهو مصــدر من مصادر الطاقة، وفــي كلتا العمليتين، يُســتهلك الجلوكوز بشكل أســرع من المعدل الطبيعي. وبالطبع، الجانب المفيد لذلك هو انخفاض مســتويات الأنســولين مع اســتهلاك الجلوكوز. وينخفض مســتوى إفراز الأنســولين بســرعة مع البرودة لأســباب، منها الاســتهلاك المتزايــد للجلوكوز بواســطة العضلة المرتعشــة والأنســجة الدهنية البنية النشطة[19].

يصاحــب التعــرض للبــرودة تغيير إضافــي مثير جــدًّا للاهتمام في الأنســجة الدهنية التي تؤثر على الحساسية للأنسولين. والأنسجة الدهنية قــادرة على إنتاج الهرمونات، التي تســمى الأديبوكينــات، التي تؤثر على عدد كبير جدًّا من العمليــات الأيضية. وأحد الهرمونات المفيدة التي تزيد الحساســية للأنســولين هي الأديبونيكتين الذي يفرز من الأنسجة الدهنية البيضــاء. والمثيــر للاهتمام هو أن مســتويات الأديبونيكتيــن ترتفع عند التعرض للبرودة (لمدة ساعتين) [20].

الفصل الخامس عشر

تناول الطعام بذكاء: الأدلة العلمية على الطعام الذي نأكله

وصلنا الآن إلى الجزء الأهم من الحل لمكافحة مقاومة الأنسولين: الطعام الذي نأكله: وهو الجزء الأكثر فاعلية على الرغم من أنه كان هو الأصعب في التغيير. وقد كُتب الكثير عنه في العقود الأخيرة، لذا بالنسبة لي، فإن اكتشاف فوائد حساسية الأنسولين نتيجة لتعديل الحمية الغذائية، تطلب تحليلًا دقيقًا ومدروسًا للأبحاث العلمية المنشورة، وقادتني نتائج هذا التحليل إلى استنتاج واحد لا مفر منه: حين يتعلق الأمر بالحمية الغذائية، فإننا نفهمها بشكل خاطئ.

إن وباءَيْ السمنة ومقاومة الأنسولين هما جزئيًّا نتاجان لتطويع العلم ليلائم السياسة. وكما وثَّق بدقة كل من "جاري توبيس" في كتابه *Good Calories* و *Bad Calories* و"نينا تيكولز" في كتابها *The Big Fat Surprise*، فإنه في الخمسينيات والسيتينيات من القرن الماضي، كان هناك توافق في الآراء السياسية مستمد من بيانات محدودة (أثير حولها نقاش كبير) تشير إلى أن الدهون الغذائية،

خاصة الدهون المشبعة، مرتبطة بمرض القلب، وفي وقت قصير للغاية، أصبح هذا الترابط علاقة سببية، وأصبحت النظرية الأولية من المسلمات. وبعد وقت قريب، تعلمنا جميعًا أن نطعن في الدهون الغذائية بوصفها السبب الرئيسي لمرض القلب. وزيادة الوزن، والسكري، رغم أنه حينها انتقد المجتمع العلمي هذه الخطوة على نطاق واسع.

وللتوضيح بشكل أبسط، فإن المعركة الفكرية بين الأجندات السياسية والإجراءات العلمية تمركزت حول مدى أهمية عدد السعرات الحرارية مقابل نوعها في تحديد التغذية المثالية من أجل الصحة الجيدة. وقد أفاد داعمو نظرية عدد السعرات الحرارية بأن الأمر كله يتعلق بالحسابات الرياضية: إذا تناولت سعرات حرارية أقل مما تستهلكه منها، ستكون نحيفًا وحساسًا للأنسولين؛ وإذا تناولت المزيد من السعرات الحرارية، ستكون سمينًا ومقاومًا للأنسولين. ومن الناحية الأخرى، هناك العديد من الأشخاص يدعمون فكرة أن نوع السعرات الحرارية أهم من عددها: فالعنصر الغذائي، بمجرد استهلاكه، يؤثر على هرمونات الجسم، خاصة الأنسولين. وهذا التأثير اللاحق على الأنسولين هو الذي يدفع إلى مقاومة الأنسولين وزيادة الوزن، والإصابة بالأمراض في النهاية.

إذن، بناءً على مدرستك الفكرية، فإن حل مقاومة الأنسولين هو إما تقييد السعرات الحرارية؛ ما يعني بشكل شبه دائم، اتباع حمية غذائية منخفضة الدهون، وإما تقييد أنواع محددة من الكربوهيدرات التي تهدف لإبقاء الأنسولين منخفضًا. لقد ذكرت سابقًا أن الجسم البشري أكثر تعقيدًا من مجرد فرن بسيط، وهناك ما هو أكثر عن الحمية الغذائية من مجرد "السعرات الحرارية المستهلكة، والسعرات الحرارية المحروقة". لنلقِ نظرة على الأبحاث عن هذين المنهجين.

الحد من السعرات الحرارية

إن أسلوب التدخل الغذائي الأكثر شيوعًا في مجتمعنا لمنع زيادة الوزن أو المساعدة على إنقاص الوزن، هو تقييد السعرات الحرارية، وهو الأسلوب نفسه المستخدم في محاولات علاج مقاومة الأنسولين. ومع ذلك، وحيث إن تقييد السعرات الحرارية سيسبب نقصان الوزن، إن لم يكن على المدى القصير، فإن آثاره على مقاومة الأنسولين أقل حسمًا.

ويمكن تفسير هذه الاستنتاجات المتناقضة حسب الوزن الذي تم إنقاصه، فإحدى مشكلات تقييد السعرات الحرارية هو أنه لا تكون لك أي سيطرة على المكان الذي يحدث فيه نقصان الوزن. نحن بالتأكيد نريد تخفيض دهون الجسم، لكن في هذه الحالة من التجويع الطفيف (نأمل ذلك) والمعروفة باسم تقييد السعرات الحرارية، فإن الجسم أيضًا يقلل من كتلته الخالية من الدهون لدى الشخص، بما فيها العضلات والعظم[1]. ومن السهل أن ترى المشكلة: كلما قلَّت كتلة الجسم الخالية من الدهون لدى الشخص، خاصة العضلات، قلَّت الأنسجة الحساسة للأنسولين التي تساعد على تنقية الجلوكوز من الدم، وإعادة معدلات الأنسولين إلى طبيعتها. نعم - يمكن أن يسبب تقييد السعرات الحرارية مقاومة الأنسولين.

فقدان الشهية العصبي ومقاومة الأنسولين

هذه حالة يسعى فيها الشخص إلى الإنقاص غير الصحي للدهون عبر التقييد الحاد للسعرات الحرارية. وفي منظور "الدهون الفائضة = مقاومة الأنسولين"، يجب أن يكون الشخص المصاب بفقدان الشهية العصبي حساسًا للغاية للأنسولين، ولسوء الحظ، فإن هذا لا يحدث؛ إذ تبين أن المرضى المصابين بهذا المرض أقل تحملًا للجلوكوز وأكثر مقاومة للأنسولين من الأشخاص النحفاء الأصحاء[2]. وفي هذا السيناريو، تحول الصوم إلى "تجويع".

وقد اكتشفت دراسة كبيرة العواقب الأيضية لحالة التقييد الحاد والصارم للسعرات الحرارية عند الأشخاص المصابين بالسمنة الذين ليس لديهم تاريخ طبي سابق، أو دليل على الإصابة بمقاومة الأنسولين[3]. وقد قيد الأشخاص الخاضعون للدراسة بأنفسهم معدل استهلاكهم للسعرات الحرارية إلى 800 سعر حراري في اليوم، ما أسفر عن تنوع معدلات نقصان الوزن؛ وخفض الخاضعون للدراسة كيلوجرامات تتراوح ما بين 8 كجم إلى 35 كجم (كلا، 800 سعر حراري في اليوم لا تمثل كمية كبيرة من الطعام!)، وعلى نقيض العلاقة بين وزن الجسم ومقاومة الأنسولين، فإن هذه الحالة من نقصان الوزن جعلت أكثر من نصف الخاضعين للدراسة يصابون بمقاومة الأنسولين، لدرجة أنهم

أصيبوا أيضًا بالنوع الثاني من السكري! في الحقيقة، ومع حالة التقييد الحاد للسعرات الحرارية، يمكن للجسم ككل أن يصبح مقاومًا للأنسولين خلال بضعة أيام.

تثير الحميات الغذائيــة شديدة خفض السعرات الحرارية التوتر في الجسم، وهذا واضح في التغيرات البــارزة في معدلات الهرمونات، والتغير الأكبر من هذه التغييرات هــو الزيادة الكبيــرة لهرمون التوتــر الرئيسي، الكورتيــزول[4]. تذكَّــر أن إحدى المهام الرئيسيــة لهرمون الكورتيزول (كجزء من استجابة الكر والفر المحفزة بالأدرينالين) هــو التصدي لزيادة معدل الأنسوليــن والجلوكوز في الدم، لكــن العلاقة العدائية بين الكورتيــزول والأنسولين تتخطى كونها مجرد محاولة لزيــادة الجلوكوز؛ فالكورتيزول. فــي الواقع، يجعل العضلات (وأنسجة أخرى) مقاومة للأنسولين، بالإضافة إلى ذلك. تنخفضــ مستويات هرمونات الغدة الدرقية بسرعة، الأمر الذي فضلًا عن أنه يخفض معــدل الأيضــ، فإنه يفاقــم المشكلة؛ حيــث إن هرمونات الغدة الدرقيــة تحافظ على الإشارات الطبيعية للأنسولين. ولذا، فإن الانخفاض في هرمونات الغدة الدرقية يحول بدوره الجسم إلى حالة مقاومة الأنسولين[5].

ورغم هذه الاستنتاجات المخيفة للتقييد الحاد والممتد للسعرات الحرارية، فإن التقييد *الطفيــف* للسعرات الحراريــة، الذي يتضمن الحمية الغذائيــة منخفضة الدهون، يمكنه أن يحســن بوضــوح من حساسية الأنسوليــن[6]. ومع ذلك، فإن النتائج أحيانًــا ما لا تكون كبيرة للغاية، وكمثال على ذلك، فإنه بالنظر إلى آثار الحمية الغذائية منخفضة الدهون والقائمة علــى النباتات عند النساء متوسطات العمر والممتدة لــ14 أسبوعًا، لم تكن حالة حساسية الأنسولين مختلفة عن نظرائهن من النساء اللاتي يتبعن الحمية الغذائية المحكمة[7].

الكربوهيدرات تأتي في المؤخرة

إذا كنــت تعاني الهوس الغذائــي بنوع محدد مــن الكربوهيدرات، كالأرز أو المكرونــة، وتعلم أنك لا تســتطيع العيش دونهما، فــإن الجيد هو أنك تستطيع أن تقوم بخدعة بســيطة لتخفيف تأثير الأنسولين: تناولهما في نهاية وجبتك. ففي دراســة مقارنة عن تفكك أجزاء الوجبة إلى نشــويات وبروتينات وخضراوات أساســية، كان لتناول الجزء النشــوي من الوجبة بعــد البروتينات والخضراوات، تأثير أقل على جلوكوز الدم والأنســولين، مقارنة بتناوله قبلها[8].

الألياف الغذائية

بشكل شبه دائم، ستكون الحمية الغذائية منخفضة الدهون والسعرات الحرارية، عالية الألياف الغذائية (هذا إن تمت على نحو صحيح، بالتركيز على الطعام الحقيقي وليس على الأطعمة المعالجة الخاصة بالحميات الغذائية)؛ حيث تحتل الألياف الغذائية مكانة مميزة في مجال الأغذية؛ وينظر إليها بشكل عام على أنها أساسية للحمية الغذائية الصحية الحديثة. ورغم العديد من الفوائد المعلومة للألياف، فإن دورها في حساسية الأنسولين عرضة للنقاش؛ لكن هناك مؤشرات عامة بأن الألياف تحسنها، وقد وجدت دراسات وبائية متعددة (وهي دراسات تستمد المعلومات والبيانات من الاستبيانات) أن هناك علاقة بين تناول الألياف وتحسن الحساسية للأنسولين[9]. فالنتائج من التجارب السريرية مختلطة؛ ويتطلب تفسير هذه النتائج بعض التمحيص فيما يتعلق بمقاومة الأنسولين؛ ونظرًا لأن التجارب السريرية، وليس الاستبيانات، هي ما يساعد على إثبات السبب والنتيجة، فسنركز عليها.

اكتشفت بعض الدراسات أنه حين يتناول الأشخاص الخاضعون للدراسة وجبة غذائية عالية الألياف، فإن مستويات الجلوكوز والأنسولين تكون أقل من نظيرها عند الأشخاص الذين يتناولون وجبة منخفضة الألياف الغذائية - لكن مجددًا، تتنوع هذه النتائج بناءً على الخاضعين للدراسة. فعلى سبيل المثال، استمتع الأشخاص ذوو معدلات الأنسولين العالية في أثناء الصوم (أي، الأشخاص المقاومين للأنسولين) بهبوط حاد في مستويات الأنسولين بعد الأكل حين تناولوا وجبة غذائية عالية الألياف مقابل أخرى منخفضة الألياف، لكن لم يكن هناك أي اختلاف في معدلات الأنسولين لدى الرجال ذوي المعدلات الطبيعية للأنسولين في أثناء الصوم (أي، الأشخاص الحساسين للأنسولين)، وحين اكتشفت النتائج على المدى الطويل كانت مربكة أكثر. ففي حين أنه تبين أن زيادة الألياف الغذائية على مدار فترة تمتد لأسابيع عديدة تحسن حساسية الأنسولين عند مجموعة الأشخاص غير المصابين بالسمنة والمصابين بالسكري[10]، فإن استهلاك المزيد من الألياف الغذائية لم يكن له أي أثر على مقاومة الأنسولين عند الأشخاص المصابين بالسمنة والسكري[11]. وبجمع هذه الدراسات معًا، نجد أنها تشير إلى تأثير الألياف من حيث زيادة الحساسية للأنسولين عند الأشخاص المقاومين للأنسولين، إن لم يكن عند الحساسين للأنسولين، وتقدم أدلة على وجود بعض القيود للفوائد.

وهنـاك نقطة ضعف مهمة في هـذه الدراسة وهي نوع الألياف الغذائية المستهلكة. فجميـع التجـارب الغذائيـة علـى الأليـاف تستخـدم مكمـلات غذائيـة متمثلـة فـي صمـغ الغوار، وهـو ليس بالليـف المكون لأغلـب الكربوهيـدرات. ففي حيـن أن صمغ الغـوار متـاح لدى متاجـر الأغذيـة الصحية، فإنـه ليس جـزءًا من الحميـة الغذائية الطبيعيـة، ما يشير إلـى أن نتائج الحمية الغذائية عالية الأليـاف التي بها معدل أعلى من استهلاك صمغ الغوار، يجب ألا يفهم منها أنها تفترض أن جميع المصادر الأخرى للألياف مثـل الخضراوات والبقوليـات ستحقق النتائج ذاتهـا[12]. وبالإضافة إلى هذا، فـإن جعل الأفـراد المقاومين للأنسوليـن يتبعون الحمية الغذائية عاليـة الألياف (50 جرامًـا في اليوم) - التي تستمد فيهـا الألياف بشكل رئيسي من الفاكهة والخضراوات والبقوليـات والحبـوب المنتقـاة - حسَّن بشـكل كبير مـن حساسيـة الأنسولين بعد 6 أسابيع[13].

وهناك جانب سيئ لجميع الدراسات التي تكتشف دور الألياف الغذائية في مقاومة الأنسوليـن تقريبًا، وهو أن الدراسة تزيد من الأليـاف على حساب الدهون - الحميات الغذائيـة عالية الألياف هـي حميات منخفضة الدهون. وكما سنـرى بعد وقت قصير، فـإن الدهـون الغذائية لا تحـدث أي تأثير علـى أنسولين الـدم؛ لذا فالغيـاب النسبي للدهون في الحميات الغذائية عالية الألياف يترك سؤالًا غير مجاب يتعلق بما إذا كانت الحمية الغذائية عالية الألياف والدهون أكثر تأثيرًا من الحمية الغذائية عالية الألياف ومنخفضـة الدهـون. وهناك وجهة نظر بديلـة، وهي أن الألياف الغذائيـة أكثر أهمية بشـكل متزايـد لأن الكربوهيـدرات الغذائيـة، والمعالجة بالتحديد، جـزء من الحمية الغذائيـة بشكل متزايـد أيضًا. وهنـاك دراستـان مشهورتان تتناولان هـذا الخلاف، وإن كانتـا لا تعالجان مقاومة الأنسولين فعليًّـا، وتركزان على استجابة الجلوكوز فقط. منحـت الدراسـة الأولى الخاضعيـن لها 3 أنـواع مختلفة من الخبـز: الخبز منخفض الأليـاف والدهـون، والخبز عالـي الألياف ومنخفض الدهون، والخبـز عالي الألياف وعالـي الدهون[14]. ونتـج عن تناول الخبـز منخفض الأليـاف والدهـون استجابة أكبر بكثيـر تجاه جلوكـوز الدم من النوعين الآخريـن وكان الأقل *إشباعًا* (مـا يشير إلى أن الشخـص ربمـا سيميل إلى تناول المزيـد من الطعام). بينما كانـت استجابة جلوكوز الـدم متساويـة في نوعي الخبـز عالي الأليـاف - بغض النظر عن محتـوى الدهون - فـإن الخبز عالـي الألياف والدهـون كان هو الأكثـر *إشباعًا*، وللأسف، فـإن الدراسة

لـم تقس مستويـات الأنسولين، ما منع وجود أي استنتاجات تتنـاول مقاومة الأنسولين بشـكل مباشـر. ومنحـت الدراسـة الثانيـة خاضعيهـا 4 أنـواع مـن المكرونـة - المكرونـة العاديـة، والمكرونة بالسيليـوم (أليـاف)، والمكرونة بالدهـون (الزيت)، والمكرونـة بالسيليـوم والدهـون[15]. السيليـوم بمفـرده لـم يفعـل شيئًا لتخفيـف آثار الأنسوليـن أو الجلوكـوز عنـد تنـاول المكرونـة الغنيـة بالكربوهيدرات، فـي حين أن إضافـة الدهـون خفضت معـدلات الأنسولين والجلوكـوز بطريقة مـا، وإضافة كل من السيليـوم والدهـون خفضـا معدلاتهما علـى النحو الأكبـر، وأدى إلـى تحقيق الدرجة القصوى للشبع.

وفـي النهاية، مـن المرجح أن تحسـن الألياف من حساسيـة الأنسولين عند أغلب الناس بالاستعاضة عن السكريات والنشويات التي تثير استجابة الأنسولين. والمهم أن المرء يجب أن يدقق في مصدر الألياف؛ وهذا أمر صاعق، لكنه حقيقي، لذا فإن أغلب مكملات الألياف بها سكريات كأحد مكوناتها الرئيسية.

وبنـاءً علـى درجة ذوبـان الألياف في المـاء، فإن الأليـاف الغذائية يمكـن أن يتم تصنيفهـا كـ"مواد قابلة للذوبـان" أو "غير قابلة للذوبان". وبخلاف قابليتها للذوبان، فإنهـا يمكن أن تتميز بقدرتها على السيطرة على معدلات الجلوكوز والأنسولين. وهنا، تفوز الألياف القابلة للذوبان، بينما الألياف غير القابلة للذوبان، المستمدة رئيسيًّا من الحبـوب والنخالـة، فإنها تكتل البراز. أمـا الألياف القابلة للذوبـان، المستمدة بشكل عام من فواكه وخضراوات محددة (بما فيها قشور السيليوم في تجارب المكرونة التي ذكرتهـا من قبـل)، أو مكملات غذائية محـددة، فإنها تمد بالفوائـد الأفضل بالنسبة للجلوكوز والأنسولين[16].

الصوم المتقطع أو التغذية محدودة الوقت

إن توقيت الوجبات موضوع مهم، لأن أغلب الناس يأكلون بشكل أكثر تواترًا الآن من ذي قبـل. وفي الحقيقة، منذ حوالي 30 عامًا فقط، تنـاول أغلب البالغين والأطفال وجبات يومية تفصل بينها 5 ساعات تقريبًا، بينما اليوم تقلص هذا الرقم إلى حوالي 3 ساعات ونصف الساعة، وهذا الوقت لا يتضمن الوجبات الخفيفة بين الوجبات الرئيسية، وهذا أمر لم يحدث بشكل عام في ثمانينيات القرن الماضي[17].

وهنـاك سمـة مشتركـة بيـن العديـد مـن الخطـط الغذائيـة، وهـي وقـت وعدد مـرات تنـاول الطعام. تتنـوع النصائح؛ وتتضمن بعض المناهج ضغـط فترات الأكل إلـى وجبتيـن أو ثـلاث وجبـات فـي اليوم، مـع زيـادة الفتـرات الزمنية التـي تفصل بينهـا، فـي حيـن أن هنـاك إستراتيجيـات أخـرى تشيـر إلـى تنـاول الطعـام بشكل طبيعـي لبضعـة أيام، ثـم تجنب تنـاول الطعام تمامًا لمـدة يوم كامـل. وعلى الطرف الآخـر، تشجـع بعض الحميـات الغذائيـة أسلـوب "الوجبـات المصغـرة"، والـذي يتضمـن تناول ما بين 6 و 8 وجبات صغيـرة كل يوم - وهي الفرضية المناقضة للصوم المتقطع.

وكما تعلم الآن، فإننا حين نأكل وجبة (خاصة أطعمة محددة، الأمر الذي سنتطرق إليـه لاحقًا)، فإن معـدل الأنسولين لدينا يرتفع ليفوق معـدلات الجلوكوز؛. ونظرًا لأن معـدلات الأنسولين المرتفعة من العوامل الأهم في الإصابـة بمقاومة الأنسولين، فإنه مـن المنطقـي أن نتبـع خطة غذائيـة تدمج فترات زمنيـة عبر اليوم يظـل فيها معدل الأنسولين منخفضًا؛ لذا ربما خمنت على الفور مما قلناه سابقًا إن تناول الطعام بشكل أكثر تواترًا ليس فعالًا في السيطرة على الأنسولين.

حيـن تنظر إلـى المعلومات والبيانات عن توقيتات تنـاول الطعام، ستجد أن هناك عاملين أصبحا مهمين - طريقة تناول الشخص للطعام من يوم إلى يوم، ومن شهر إلى شهـر. وعلى نطاق زمني أكبر، فإن المرضى الذين يصومون مرة واحدة شهريًّا (لأربع وعشريـن سـاعـة) يحتمل بمعدل النصـف أن يصبحـوا مقاوميـن للأنسولين مقارنة بغيرهـم[18]. وعلى المدى القصير، يحقـق تناول وجبات أقل عـددًا وأكبر حجمًا يوميًّا. تحسنًـا أكبـر من تناول وجبات متعددة وصغيرة الحجم عبـر اليوم[19]. ومن المرجح أن فائـدة الأنسوليـن في تناول وجبات أقل عـددًا في اليوم، تتحقـق ببساطة نتيجة وجود فتـرات وقتية أكبـر يكون فيها الجلوكـوز والأنسولين طبيعيين فيما بيـن الوجبات. إذا تناولـت وجبات أكثر تواترًا، ستزيد معدلات الأنسوليـن كل بضع ساعات، بغض النظر عـن عدد مـرات أكلـك. وإذا كان تناول 3 وجبات كبيـرة في اليوم أفضـل من تناول 6 وجبـات صغيرة، فهل تنـاول عدد وجبات أقل من 3 وجبات هـو الأفضل على الإطلاق؟ ربما.

يتضمن الصوم تناول الطعام بشكل طبيعي لفترة محددة، بالإضافة إلى الفترات المنظمة التي نتجنب فيها الطعام؛ ولا حاجة إلى إحصاء عدد السعرات الحرارية. فهناك دليل يظهر أن الصوم فعال في تحسين حساسية الأنسولين، رغم أن الأمر يعتمد جزئيًّا على طريقة القيام بهذا الصوم. وهناك دراستان بحثتا في أمر الصوم المتقطع بجعل الخاضعين لهما يتناولون الطعام يومًا واحدًا ويصومون بشكل أساسي في اليوم التالي بأكمله، وكرروا هذا 7 مرات على مدار أسبوعين. واكتشفت الدراستان نتائج متضاربة: أفادت دراسة بتحسن حساسية الأنسولين[20]، بينما لم تلاحظ الدراسة الأخرى أي فائدة[21]. وعلى النقيض، فإن هناك دراسة حديثة أجريت عن تطبيق الصوم المتقطع على الأشخاص المعالجين بالأنسولين والمصابين بالنوع الثاني من السكري، وجدت أن فترات الصوم المنتظمة (مرات قليلة أسبوعيًّا) التي تمتد فيها الفترة الواحدة لمدة يوم، كانت فعالة للغاية في تحسين حساسية الأنسولين، لدرجة أن الخاضعين للدراسة استطاعوا التوقف عن استخدام حقن الأنسولين[22]. في الحقيقة، بالنسبة لأحد الخاضعين للدراسة، حدث هذا بعد 5 أيام فقط، وكانت الإستراتيجية البديلة هي قصر تناول الطعام على إطار زمني محدد كل يوم، لكي ينتهي بك الأمر بتناول وجبتي الإفطار والغداء فقط [23] أو وجبتي الغداء والعشاء فقط[24]. وفي هذه الدراسات التي أجريت على تقييد السعرات الحرارية، وجد المشاركون تحسنات قوية في حساسية الأنسولين.

قد يبدو الأمر غريبًا، لكن العديد من فوائد الصوم تسببها تغيرات الهرمونات. بالطبع، تهبط معدلات الأنسولين بسرعة مع الصوم، لكن "نقيض" الأنسولين - الجلايكوجين - يتزايد. من المهم أن نفهم الجلايكوجين لنقدر قوة الصيام بحق، ففي أي مكان يحاول فيه الأنسولين توفير الطاقة في الجسم، يريد الجلايكوجين إهدارها - وهما وجهان لعملة أيضية واحدة. يريد الجلايكوجين من الجسم أن يهدر طاقته المخزنة بدفع الخلايا الدهنية لمشاركة دهونها ودفع الكبد لمشاركة الجلوكوز الخاص به. ونظرًا لأن الأنسولين والجلايكوجين يخالفان بعضهما بعضًا لتنشيط وإعاقة العمليات الأيضية (انظر الرسم التخطيطي أدناه)، فإن توازن كلا الهرمونين يحدد العمليات التي ستحدث بالفعل. ولذا، فإن النظر إلى الصوم، وحتى تناول الطعام، بمنظور معدل الأنسولين إلى الجلايكوجين أمر مفيد للغاية.

تناول الطعام باستمرار
الحمية الغذائية عالية الكربوهيدرات

الصوم
تقييد الكربوهيدرات

معدل الأنسولين إلى الجلايكوجين المرتفع

معدل الأنسولين إلى الجلايكوجين المنخفض

الأنسولين

الجلايكوجين

- يعوق استخدام الدهون (تحلل الدهون)
- يزيد تخزين الدهون
- يعوق استخدام الكبد للجلايكوجين
- يزيد استخدام الكبد للجلايكوجين
- يعوق عملية توليد الكيتون
- يعوق عملية الالتهام الذاتي

- ينشط استخدام الدهون (تحلل الدهن)
- يعوق تخزين الدهون
- ينشط استخدام الكبد للجلايكوجين
- يعوق تخزين الكبد للجلايكوجين
- ينشط عملية توليد الكيتون
- ينشط عملية الالتهام الذاتي

ما الذي يجعلنا نجوع؟

نحن نعتقد أن الجوع وظيفة تحدد ما إذا كان هناك طعام في معدتنا أم لا، وهذا الاعتقاد هو القوة الدافعة وراء تناول الأطعمة الغنية بالألياف التي تشبعك، ولكنها لا تضيف إلى السعرات الحرارية الإجمالية التي تتناولها. ومع ذلك، فإن الشعور بالجوع هو أمر أعقد من وجود مساحة خاوية في أحشائنا. فالجوع مدفوعًا جزئيًا بالطاقة (الموجودة في السعرات الحرارية) المولدة إلى خلايانا ـ إذا كانت خلايا أجسادنا تستشعر طاقة غير كافية، فيمكن لهذا أن ينشط الإحساس بالجوع في الدماغ، والذي نشعر به في معدتنا. وإذا لم تكن هذه هي المسألة، فإن جميع من يتلقى حقنة وريدية للتغذية سيشعر أنه جائع للغاية. وهذا لا يحدث.

في أثناء استكشاف إذا ما كانت الطاقة أم الكتل الغذائية أكثر صلة بالجوع، اكتشف مجموعة من الباحثين أنه إذا احتوت الحقنة الوريدية على الجلايكوجين فقط، فسيشعر الشخص بالجوع. ومع ذلك، إذا احتوت الحقن أيضًا على بعض الدهون، فسوف يختفي الشعور بالجوع[25]. بعبارة أخرى، رغم أن معدة كلتا المجموعتين الخاضعتين للدراسة كانت فارغة، فإنه عندما استشعرت الخلايا طاقة ملائمة، خاصة على شكل

دهون، لم يشعر الجسد بالحاجة إلى الأكل، وشعر الأشخاص بالشبع[26]. تمثل الطاقة المستمدة من الوجبة شعورًا أكبر بالشبع مقارنة بالأطعمة الغنية بالألياف ـ إذا كانت خلاياك شبعة، فهي لا تبالي إذا ما كان هناك شيء يشغل مساحة معدتك أم لا.

وهناك مثال ملحوظ على المدى الذي يمكن أن يصل إليه هذا الأمر، وهو تقرير الحالة الخاص برجل أسكتلندي يعاني السمنة المفرطة، فقد بدأ هذا الرجل بتجريب الصوم، وشهد فائدة صحية سريعة للغاية لدرجة أنه ببساطة استمر في الصوم. وفي النهاية، فعل هذا تحت إشراف طبي، حتى يضمن الحصول على الترطيب الجسدي الملائم واستهلاك المعادن، وصام لمدة 382 يومًا![27]

من الواضح أن الصوم أداة فعالة، وكما يحدث مع أي "أداة فعالة"، فإنك تحتاج إلى استخدامها بحكمة ودراسة، ولا بد أن تتم التفرقة الكبيرة بين الصوم والتجويع. فلا يوجد وقت محدد في الماضي أصبح فيه الصوم مضرًا، لكن يمكن أن تترتب عليه عواقب غير مقصودة إذا بالغ الناس فيه؛ فهناك كثير من الأمور تعتمد على تركيبة جسم الشخص الصائم وطريقة تعريفه "للصوم" (ماذا يشرب وكيف يتناول المكملات الغذائية، وما إلى ذلك) وكيف يضمن استهلاكه الأساسي للمعادن، كما أن طريقة إنهاء الشخص لصومه مهمة بشكل كبير. ففي دراسات مبكرة عن الصوم الطويل *الذي يمتد لأيام*، تم التوصل لنتيجة مفادها حدوث تأثير يطلق عليه اسم "متلازمة إعادة التغذية" يمكن أن تنشأ بعد انتهاء الصيام[28]. تحدث هذه المتلازمة حين تصبح معدلات الشوارد والمعادن في الدم، مثل الفوسفور والبوتاسيوم، منخفضة للغاية. ومن المثير للاهتمام أن هذا التحول الخطير يسببه الارتفاع الشديد والمفاجئ في معدلات الأنسولين؛ ولذا فإنه بمجرد أن يبتعد الجسم عن استخدام الجلوكوز خلال الصوم، فإن تناول كميات مفرطة من الكربوهيدرات المعالجة، التي سترفع معدل الجلوكوز والأنسولين بشكل سريع، هو الطريقة الخاطئة لإنهاء الصوم. فالسعرات الحرارية التي نأكلها، حين نأكلها بالفعل، لديها تأثير فعال في السيطرة على الأنسولين، وهذا أمر سنناقشه الآن.

الساعة البيولوجية وظاهرة الفجر

إن جسمنا له إيقاع فطري وتوقيت للعديد من الوظائف التي تفوق كثيرًا مجرد السير والنوم. وتتفاوت معدلات الهرمونات القوية مثل الكورتيزول وهرمون النمو خلال الليل

والنهـار، وبطبيعـة الحال، يتبع الأنسولين هـذا الإيقاع أيضًا؛ وحتى حيـن لا نأكل، فإن مستويات الأنسولين تبدأ التصاعد في حوالي الساعة الخامسة والنصف صباحًا، وتبدأ الهبـوط خلال ساعتين تقريبًا[29]. وهذه المستويـات المرتفعة للأنسولين تشير إلى حالة مقاومـة أنسوليـن طفيفة، والأهم من ذلك أن هذا ليس بالأمـر الذي يحدث فقط حين نحرم من النوم - بل يحدث كل يوم، حتى حين ننام نومًا هانئًا، وهذه المقاومة للأنسولين التي تحدث في الصباح الباكر تعرف باسم "ظاهرة الفجر" أو "تأثير الفجر".

وقـد أجريـت تجربة محكمـة لمستويـات الأنسوليـن المتنوعة عند النـاس الذين يشربـون المعدل ذاته من الجلوكوز 3 مرات فـي اليوم (صباحًا وبعد الظهيرة ومساءً) ووجـدوا أن استجابة الأنسولين تكـون في أعلى معدلاتها في الصبـاح وأدنى معدلاتها فـي المساء[30]. وسبب احتيـاج الجسم للمزيد من الأنسولين مسـاءً هو الهرمونات التي تتصـدى لأفعـال الأنسولين. وقد ذكـرت سابقًا كيف أن أحد آثـار الأنسولين الرئيسية هـو تقليل جلوكـوز الدم بتوجيهه إلـى الأنسجة مثل أنسجة العضـلات والدهون لدينا. وعلـى النقيض، فإن الهرمونات التي تـزداد في نهاية دورة نومنا، مثل الكاتيكولامينات وهرمـون النمـو، والكورتيـزول بوجه خاص، تعمل علـى زيادة جلوكوز الـدم، وكل هذه القـوى تجبر الأنسولين على العمل بكد أكبـر للقيام بدوره - بتعبير آخر، توليد مقاومة الأنسولين.

وبتطبيـق هذه التجربة على الطعام الحقيقي، فإن هـذا يعني أننا نحتاج إلى معدل أكبـر مـن الأنسولين للتحكـم في جلوكوز الدم حيـن نأكل قطعة من خبـز التوست في الصباح، مقارنة بما إذا تناولنا قطعة التوست نفسها في المساء[31]. وبوضع وجهة النظر هـذه فـي الاعتبار، فإن ما نأكله حين نستيقظ قد يهم أكثـر مما نأكله في أي وقت آخر مـن اليـوم، فلا توجد وجبة تحظى بكل هذا الاهتمام مثـل وجبة الإفطار، لكن عادة ما نسمـع أنها وجبة يجب عدم تفويتها. ونظرًا لمقاومة الأنسولين التي نمر بها كل صباح، فـإن المرء قد يغرى بفكرة تفويت وجبة الإفطار بالكامـل لمحاربة مقاومة الأنسولين، ولكن، ما الذي تقوله الأبحاث؟

أشركـت إحدى الدراسات بشكل عشوائي 52 سيـدة مصابة بالسمنة كن في العادة يتناولـن وجبة الإفطار أو يفوتنهـا، ليتناولن وجبة الإفطار أو يفوتنهـا لمدة 3 أشهر[32]. والجديـر بالذكـر أن كلًّا مـن التدخليـن الغذائيين كانا أقـل في السعـرات الحرارية و*مطابقيـن* في عددها كإجمالي (ورغم أن السيدات اللاتي لم يتناولن وجبات الإفطار

تناولن الطعام مرتين يوميًّا، فإنهن استهلكن العدد ذاته من السعرات الحرارية اللائي استهلكنه من تناولن الإفطار). ومن غير المفاجئ أن جميع السيدات فقدن بعض الوزن، لكن من تناولن الإفطار خلال الدراسة فقدن وزنًا أكثر. ومع ذلك، فقد تتبعت دراسة أخرى الاختلافات في حوالي 300 رجل وامرأة مفرطي الوزن، أو يعانون السمنة، لمدة 4 أشهر، واكتشف هؤلاء الباحثون أنه لا يوجد اختلاف في نقصان الوزن بين من لا يتناولون وجبات الإفطار ومن يتناولونها[33]. وكما تتوقع، فإن هاتين الدراستين المتشابهتين أثارتا أسئلة أكثر من الإصابات نفسها؛ فلم تخبرانا ما إذا كانت وجبة الإفطار مفيدة أم ضارة بالنسبة لدهون الجسم. بالنسبة لي، الحل واضح - الأمر كله يعتمد على ما تتناوله في الإفطار.

أشك في أن هناك وجبة أخرى في اليوم تعتمد بشدة على تناول بعض أسوأ الأطعمة الممكنة، فبالنسبة للكثير في العالم، غالبًا ما يعد الإفطار إلى حد كبير وجبة تتضمن السكر والنشويات - فكر في العصير أو حبوب الإفطار أو خبز البيجل أو الأرز أو التوست. وكما سنرى في الصفحات القليلة المقبلة، فإنه إذا كان هذا متوسط الطعام في وجبة الإفطار لديك، فقد يكون من الأفضل أن تفوتها فحسب، وتحقن نفسك بالأنسولين.

إيقاع الدهون في أجسامنا

من المثير للاهتمام أنه حين يتعلق الأمر بحساسية الأنسولين، فإن أنسجة الدهون في أجسامنا يكون لها إيقاعها الخاص. فعلى عكس الجسم ككل، والذي يكون مقاومًا للأنسولين بشكل طفيف في الصباح، فإن أنسجتنا الدهنية تكون أكثر *حساسية للأنسولين* في الصباح وأقل حساسية في المساء[34]. ونظرًا لأن الأنسولين يعوق حرق الدهون [35] ويحفز نمو الخلايا الدهنية[36]، فإن تناول الوجبة التي ترفع معدل الأنسولين بشكل حاد في الصباح، يمكن أن يضيف المزيد من الدهون إلى بنيتنا الجسدية مقارنة بتناولها في المساء.

تقييد الكربوهيدرات

بمجـرد أن ندرك أن الأنسولين المفرط هو المحفـز الرئيسي لمقاومة الأنسولين، فإن سلسلة الأحداث التي تشير إلى وجود حل واضح للغاية: تناول القليل من الكربوهيدرات = قلـة جلوكوز الـدم = قلة أنسولين الدم = حساسية أفضـل للأنسولين[37]. ومع تقليل الأنسولين، يأتي نوع من إعادة الضبط (إعادة الحساسية) لـ"منظم الأنسولين".

ولإدراك أهميـة الطعـام الـذي نأكله بحق، نحتاج إلـى إثبات تأثيـر كل عنصر من العناصـر الغذائية الكبرى على أنسولين الدم، وكمـا يمكنك أن ترى من الرسم البياني لمنظـم الأنسوليـن، فإن البروتين الغذائـي يسبب تأثيرًا طفيفًا علـى الأنسولين (تقدر نسبـة هـذا التأثير بضعف نسبته فـي أثناء الصـوم، رغم أن هذا يعتمـد على معدلات الجلوكوز في الدم). ويمكن للكربوهيدرات، من ناحية أخرى، أن تُحدث زيادة كبيرة في الأنسوليـن: أكثر من 10 أضعاف معدله الطبيعـي؛ يختلف الارتفاع الحاد للمعدل ومدته للغايـة وفقًا لمعدل الكربوهيدرات وحساسية الشخص للأنسولين. فالدهون الغذائية لا تُحدث أي تأثير على الأنسولين على الإطلاق[38]؛ ولذا، فإن الحمية الغذائية التي تقيد من المـواد التي تسبب الارتفاع الحاد لمعـدل الأنسولين (الكربوهيدرات، خاصة المكررة) وتزيـد من مخفضات الأنسولين (البروتينات والدهون، خاصة غير المكررة) هي حمية يجب أن تحسن من حساسية الأنسولين. و - كما سنرى - ستفعل بالفعل.



مقتبسة من مقال بعنوان *Plasma glucose and insulin response to macronutrients in nondiabetic and IDDM subjects* لمؤلفيه "إف. كيو. نوتال" و "إم. سي. جانون" من دورية Diabetes Care عام (9) 1991.14: من صفحة 824 إلى 838.

وهناك موضوعات مهمة عديدة لنناقشها بالنسبة للحمية الغذائية المقيدة للكربوهيدرات، بما فيها آثارها على مقاومة الأنسولين، لنلقِ نظرة عامة على الكيتونات والتحكم في وزن الجسم، وغير ذلك الكثير.

كيف تزيد البروتينات بحق من الأنسولين؟ هذا يعتمد على أمور كثيرة

التوافق الشائع للآراء بشأن البروتينات الغذائية هو أنه يسبب زيادة سريعة في الأنسولين، ومع ذلك، يعتمد هذا بشكل كبير على الحاجة إلى استحداث الجلوكوز، وهي عملية يصنع فيها الكبد الجلوكوز بشكل طبيعي للجسم حين لا يكون هناك جلوكوز كافٍ من الحمية الغذائية. وبفعل هذه العملية، فإن تناول الكربوهيدرات يكون غير ضروري[39]، رغم أنها لا تزال من الممكن أن تكون جزءًا رائعًا من الحمية الغذائية.

فحين يهضم الشخص الذي يتناول حمية غذائية عالية الكربوهيدرات، البروتين فإنه يشهد زيادة كبيرة في الأنسولين. ومع ذلك، فإن الشخص الذي يتناول كربوهيدرات أقل بشكل نسبي، يعاني الاستجابة المنخفضة أو المعدومة للبروتين[40]. والسبب الرئيسي لهذه الاستجابات المختلفة للأنسولين يعتمد بشكل محتمل على ما إذا كانت عملية استحداث الجلوكوز مطلوبة أم لا. فحين نتناول معدلًا أقل من الجلوكوز، فإن عملية استحداث الجلوكوز تسد هذا النقص، وتبقي معدل الجلوكوز في دمنا طبيعيًّا للغاية، ونظرًا لأن الأنسولين يعوق عملية استحداث الجلوكوز بقوة، فإن ارتفاع الأنسولين مع زيادة البروتين في سياق الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات سيكون خطيرًا ـ فنحن نحرم الجسد من مصدره الطبيعي والفطري للجلوكوز.

معدل استهلاك الكربوهيدرات ومقاومة الأنسولين

ربما كان تقييد الكربوهيدرات هو أسلوب التدخل الأول والحديث والموثق للسيطرة على السكري والوزن، وتم تقبله كحقيقة عبر أنحاء أوروبا الغربية في أوائل ومنتصف القرن التاسع عشر. إن سبب عدم كون هذا النمط مفضلًا الآن، وإبداله بالتوصيات الحالية

بأن من يعانون مقاومة الأنسولين والنوع الثاني من السكري يجب أن يتجنبوا الدهون، ويأكلوا النشويات، هو أمر محير، لكن التحول في الإرشادات كان كبيرًا. ففي خلال عقود (من أوائل التسعينيات إلى منتصفها في القرن الماضي)، مضت الإرشادات للسكري، من تشجيع التجنب الصارم للخبز وحبوب الإفطار والسكر وهكذا، والسماح بتناول جميع اللحوم والبيض والجبن وما شابه، (حسب كتاب *Practice of Endocrinology* عام 1951)، إلى النقيض تمامًا - تشجيع تناول الخبز وحبوب الإفطار ومنع تناول اللحوم والبيض، وما إلى ذلك (وفقًا لجمعية القلب الأمريكية، وحتى وقت قريب، الجمعية الأمريكية للسكري). وقد استجبنا - فنحن نأكل دهونًا أقل نسبيًّا الآن مقارنة بما كنا نأكله منذ 50 عامًا[41]. كان من المفترض أن يجعلنا هذا التغيير أكثر صحة، لكن انتشار مقاومة الأنسولين خلال هذه الفترة كان دليلًا على أن تحولنا الغذائي من الدهون مقابل الكربوهيدرات لم يحقق النتائج المنشودة.

وقد قدمت الأبحاث والتجارب السريرية منذ تسعينيات القرن الماضي أدلة دامغة على أن تقييد الكربوهيدرات منع أو عالج مقاومة الأنسولين. وبالفعل، حين نقارن الدراسات التي غيرت بالفعل من الحمية الغذائية (الدراسات التدخلية أو القائمة على التجارب السريرية) بدلًا من طرح أسئلة عن الحمية الغذائية للخاضعين (دراسات استبيانية)، نجد أن توافق الآراء كان داعمًا بشكل كبير لتقييد الكربوهيدرات. وكانت الدراسات القائمة على أساليب التدخل تفوق غيرها بشكل كبير؛ لأنها استطاعت الإجابة عن أسئلة من قبيل "أي حمية غذائية هي الأفضل لتحسين مقاومة الأنسولين؟"، وقد أجابت إحدى الدراسات عن هذا السؤال، وجلبت مئات الرجال والنساء متوسطي العمر ومفرطي الوزن. ولعامين، تم تكليف الخاضعين لهذه الدراسة باتباع حمية من 3 حميات غذائية: حمية غذائية مقيدة للسعرات الحرارية ومنخفضة الدهون، وحمية غذائية مقيدة للسعرات الحرارية ومعتدلة الدهون؛ وحمية غذائية غير مقيدة للسعرات الحرارية ومنخفضة الكربوهيدرات. وبالإضافة إلى التسبب بالنقصان الأكبر في الوزن، فإن الحمية غير المقيدة للسعرات الحرارية ومنخفضة الكربوهيدرات، ساعدت أيضًا على تقليل الأنسولين وتحسين مقاومة الأنسولين على النحو الأغلب[42].

وقد استخدمت دراسة أخرى إستراتيجية مماثلة لمدة 3 أشهر، وانقسم الرجال والنساء مفرطو الوزن إما إلى مجموعة تتبع الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات وإما إلى مجموعة تتبع الحمية الغذائية منخفضة الدهون؛ ولم تقيد أي مجموعة من

مستوى السعرات الحرارية. وفي حين أن معدلات الأنسولين قد هبطت بنسبة 15% تقريبًا عند المجموعة المتبعة للحمية الغذائية منخفضة الدهون، فقد شهد الأفراد في المجموعة ذات الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات هبوطًا في مستويات الأنسولين بمعدل 50%[43]. والأكثر من هذا، أن هناك مؤشرًا آخر لمقاومة الأنسولين (تقييم التماثل الساكن، سنناقشه أكثر في الفصل السابع عشر) قد انخفض بمعدل 3 أضعاف أكثر مع الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات، مقارنة بالحمية الغذائية منخفضة الدهون.

ومع ذلك، فإن هناك دراسة أخرى تتبعت مشاركيها لأربعة أعوام تقريبًا حين التزموا بالحمية الغذائية المقيدة للكربوهيدرات[44]. وكان مضمون الدراسة هو مقارنة التحسينات الأيضية، بما فيها حساسية الأنسولين، بأسلوبي تدخل - الحميات الغذائية التي تحتوي على 50% أو 20% من الكربوهيدرات، ولم تكن الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات "فائقة للغاية" في تحسين الصحة فحسب، بل أدت في النهاية إلى إقلاع نصف المرضى تقريبًا عن حقن الأنسولين (وعن أي دواء آخر تقريبًا)، وقللت البقية بشكل كبير الجرعات اليومية للأنسولين. وهناك دراسة أخيرة جديرة بالذكر. وهي دراسة جعلت خاضعيها المقاومين للأنسولين يتبعون حمية غذائية طبيعية نسبيًا (تحتوي على 60% تقريبًا من الكربوهيدرات) أو مقيدة بشكل معتدل بالكربوهيدرات (تحتوي 30% تقريبًا من الكربوهيدرات) لثلاثة أسابيع، ثم بدلوا الحميات الغذائية لمدة 3 أسابيع أخرى. ومرة أخرى، زادت حساسية الأنسولين أكثر مع الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات[45].

يمكنني أن أستمر في سرد الدراسات، فهناك العديد والعديد منها يشير إلى نتائج مشابهة، وهناك العديد من التحليلات التلوية (أو التحليلات الإحصائية التي جمعت الاستنتاجات من دراسات عديدة)، تشمل آلاف المرضى، وتكشف بالإجماع أن الحمية الغذائية المقيدة للكربوهيدرات وغير المقيدة للسعرات الحرارية تقلل من الأنسولين على الأقل بقدر، أو غالبًا، أكثر من الحميات الغذائية منخفضة الدهون أو المقيدة للسعرات الحرارية[46]. وبالفعل، هناك مجموعة من الأدلة مقنعة للغاية لدرجة أن الجمعية الأمريكية للسكري حدثت "معايير الرعاية الطبية لمرضى السكري" الخاصة بها لتشمل استخدام الحميات الغذائية منخفضة الكربوهيدرات للسيطرة على النوع الثاني من السكري[47].

من المهم أن ندرك أن هناك مجموعة من الأدلة تدعم تقييد الكربوهيدرات يجب النظر إليها في إطار الأنسولين؛ ولذا يجب ألا تعتبرها دعوة لتجنب جميع الكربوهيدرات. فلم تخلق جميع الكربوهيدرات متساوية، وسواء اعتبرت "جيدة" أم لا، فإن هذا يعتمد على درجة زيادة الطعام للأنسولين.

كم الكربوهيدرات مقابل جودتها

أنا أشجعك على أن تفكر في الكربوهيدرات على أساس كونها على مقياس متدرج يقيم آثارها على الجلوكوز والأنسولين. فليس المهم دائمًا عدد جرامات الكربوهيدرات التي تأكلها إذا كان الطعام الذي اخترته به كربوهيدرات "جيدة". وهناك أداة مفيدة لتحديد إذا ما كانت الكربوهيدرات "جيدة" أم "سيئة" وهي تحديد الحِمل الجلايسيمي - رقم يقدر إلى أي مدى يزيد طعام كربوهيدراتي بعينه الجلوكوز في دمك بعد تناوله، وكما تعلم الآن، فإن زيادة الجلوكوز ستزيد بدورها من الأنسولين.

من السهل أن نخلط بين الحِمل الجلايسيمي والمؤشر الجلايسيمي، فالمؤشر الجلايسيمي هو مقياس لسرعة تفكك الكربوهيدرات وتحولها إلى جلوكوز في الدم. أما الحِمل الجلايسيمي من ناحية أخرى، فيحدد بالفعل مقدار الكربوهيدرات في الطعام التي يمكن أن تصبح جلوكوزًا في الدم. لنأخذ البطيخ على سبيل المثال، فمع مؤشره الجلايسيمي المقدر بـ 72، يعد البطيخ "عالي المؤشر الجلايسيمي" لكن حِمله الجلايسيمي يساوي 2 - وهذا يعني أنه حتى إذا كانت الكربوهيدرات في البطيخ يمكنها أن تصبح جلوكوزًا في الدم بسرعة (لكل مؤشر جلايسيمي)، فإن المقدار الفعلي للكربوهيدرات منخفض بما يكفي (لكل حِمل جلايسيمي) كيلا يكون مهمًّا بحق. ولنكن واضحين: المشكلة مع المؤشر الجلايسيمي هي أنه لا يحسب معدل الجلوكوز المحتمل في الطعام الذي تتناوله، لكن الحمل الجلايسيمي يحسب هذا؛ ولذلك، فمن الممكن أن نستهلك حمية غذائية بها قدر أعلى من الكربوهيدرات، وتظل بإمكانها أن تمنع أو تعالج مقاومة الانسولين إذا كانت الكربوهيدرات منخفضة الحمل الجلايسيمي. وبالطبع، كتذكرة، فإن الفائدة المهمة من فهم الحمل الجلايسيمي هي أن تكون على دراية بما يفعله الطعام للأنسولين.

الحِمل الجلايسيمي المقدر بـ20 فيما فوق يعتبر عادة "عاليًا"، ومن 11 إلى 19 يعتبر "معتدلا"، ومن 10 أو أدنى يعتبر "منخفضًا"، وهذه المؤشرات جيدة؛ تذكر

فقــط، أنه كلما انخفض المعدل، كان هذا أفضــل. ويمكن أن يكون من الصعب حساب الحِمل الجلايسيمي في جسدك، لكن هنـاك تطبيقات إلكترونية وهاتفية عديدة يمكنك استخدامها لتحديد الحِمل الجلايسيمـي للطعام الذي تأكله[48]. تتضمن الأطعمة عالية الحِمـل الجلايسيمـي المشروبـات السكريـة والحلويـات والمكرونة البيضـاء والخبز والبطاطس المقلية والمخبوزة. وتندرج مكرونة القمح الكامـل والأرز البني والبطاطا وعصائـر الفاكهـة دون السكـر المضاف بشكل عـام تحت فئة الأطعمـة ذات المعدل المعتـدل للحِمـل الجلايسيمي. وهنـاك بعضـ الأطعمة منخفضـة الحِمل الجلايسيمي وهــي اللوبيا والحمص الشائع والفاصوليا السـوداء ؛ والعدس؛ وأنواع محددة من خبز الحبوب الكاملة؛ والكاجو والفول السوداني.

إن الخضـراوات والفاكهــة الغنيــة بالأليــاف هــي خيــر أمثلة علــى الكربوهيدرات منخفضــة الحِمــل الجلايسيمي؛ وأي حميــة غذائية عاليــة الألياف تحســن حساسية الأنسوليــن[49]. والجدير بالذكر أنه بالنسبــة للأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين، فإن الحفاظ على انخفاض مؤشر الحِمل الجلايسيمي، هو أمر أكثر فاعلية بشكل كبير في تحسين الصحة مقارنة بالحمية الغذائية البسيطة منخفضة الدهون[50].

يصبــح التركيز علــى الحِمل الجلايسيمي للأطعمة مفيــدًا للغاية إذا كانت حميتك الغذائيــة مبنيــة في الغالــب على النباتــات والمنتجــات النباتية (لذا اقــرأ بتعمق عن النباتيين والنباتيين الصارميــن). على العموم، أغلب الأطعمة النباتية أكثر انخفاضًا فــي معدل البروتينات والدهون، وتحتوي في الغالب على الكربوهيدرات (والاستثناءات البديهيــة للأطعمــة النباتية هــي "الفواكــه الدهنية" مثــل الأفــوكادو والزيتون وجوز الهنــد). ومع ذلــك، فإن بعض الأطعمــة النباتية هي مصادر رائعــة للألياف الغذائية التي يمكن أن تساعد على السيطرة على تأثيرها الجلايسيمي.

وقد سمع العديد منا أن الحميات الغذائية النباتية أصح وأكثر فاعلية بطبيعتها في منع الأمراض، رغم أن هذا أمر لا يخلو من الجدل، وبغض النظر عن هذا، فإن الحمية الغذائية النباتية ليست بالضرورة أفضل حين يتعلق الأمر بمقاومة الأنسولين. إن تناول الحمية الغذائية "منخفضة الكربوهيدرات" يمنع الشخص من تناول أي وجبات خفيفة أو حلــوى معبأة تزيد بحدة من معدل الأنسولين، مثل رقائق البطاطس. ومع ذلك، فإنه قــد يكون من السهل تقبل مثل هــذه الأطعمة في الحمية الغذائيــة للنباتيين/النباتيين الصارمين، باعتبار أنها قد لا تحتوي على أي منتجات حيوانية.

ومجـددًا، فإن الحِمل الجلايسيمـي يعد دليلًا عامًّا ومفيـدًا (سنتناول هذا بمزيد مـن التفصيل لاحقًا)، رغم أن لديه اعتباراته الخاصة. وما يعقد الأمور هو أن الجميع لا يستجيبون بالطريقة ذاتها تجـاه الأطعمة الكربوهيدراتية؛ فالحِمل الجلايسيمي هو قيمة مقدرة، لكن استجابتك الجلايسيمية الفردية قد تتنوع.

عدم تحمل *الجلوكوز*

نحـن نتقبل بسرعة فكـرة أن هنـاك أشخاصًا محددين يستجيبـون بشكل ضعيف تجاه أطعمة محددة. وجميعنا يعلم الأشخاص الذين ينفرون من منتجات الألبان (مصابين بحالة عدم تحمل اللاكتوز) أو يتجنبون القمح (مصابين بحالة عدم تحمل الجلوتين)، بسبـب طريقة شعورهم بعد تناولها، أو ما تفعلـه هذه المنتجات لأجسامهم وصحتهم. إذن، هل من غير المناسب أن بعضنا قد يستجيب بشكل سلبي إلى الجلوكوز الغذائي؟

اتضحت الفكرة التي تفيد بأن بعضنا يعاني التحمل الأقل للجلوكوز، بتجربة بسيطة للغايـة: شرب أشخاص محلول جلوكوز وقسنا ما يفعله لجلوكوز الدم والأنسولين. وعبر هذه المجموعة من الأشخاص، فإنه رغم أن مستويات الجلوكوز في أثناء الصوم ستكون مشابهة، فإن درجة تأثير الجلوكوز المستهلك على جلوكوز الدم يمكن أن تختلف بشكل كبيـر، بما فيها مستويـات جلوكوز الدم التي تزيد أكثر مـن الضعف مقارنة بمستوياته لـدى الآخرين. والمهـم أن هؤلاء الأشخاص ذاتهم لديهـم مستويات أنسولين متزايدة بالتساوي، وهذا هو عدم تحمل الجلوكوز - حيث إن بعض الأجسام يجب عليها أن تبذل جهدًا أكبر فحسب لتطلق الجلوكوز خارج الدم وإلى خلايا الجسم.

مـن المحتمل أنك تشك فـي أن الأنسولين عامل رئيسي في تحديد سبب كون بعض النـاس لديهم استجابة أكبر للجلوكوز مقارنة بغيرهـم، وأنت على حق. ففي الحقيقة، نحـن نعلم أنه إذا أصبحت الخلايا الدهنية مقاومة للأنسولين (عادة ما تكون هي أول خلايـا "تسقط"، كما وصفـت سابقًا في الفصل الحادي عشـر)، فإن تحمل الجلوكوز غالبًا ما يتبع ذلك[51].

إذا كان الشخـص غيـر متحملًا للجلوكـوز، يحتمل أنه تكون لديـه استجابة أفضل للحميــة الغذائية التي تخفض من الجلوكوز الغذائي - وتدعم الأدلة هذه المعلومة. في عام 2007، نشرت نتائج لدراسة قارنت بدقة التحسينات الأيضية التي تصاحب الحميات الغذائيــة البـارزة الأربـع -حميـة أتكينز (التي تحتـوي على 30% مـن الكربوهيدرات

تقريبًا) وحمية أورنيش (التي تحتوي على 60% من الكربوهيدرات تقريبًا)، وحمية ليرن (التي تحتوي على 50% تقريبًا من الكربوهيدرات) وحمية زون (التي تحتوي على 40% تقريبًا من الكربوهيدرات)، ونظرًا لخليط الحميات الغذائية المتضمنة في الدراسة، فقد أصبحت الدراسة معروفة باسم "الدراسة الشاملة". وكشفت دراسة لاحقة عام 2013 أجراها الباحثون أنفسهم، عن الدرجة التي أثرت بها حساسية الأنسولين على الاستجابة تجاه الحمية الغذائية الأدنى في معدل الكربوهيدرات (حمية أتكينز) والحمية الغذائية الأعلى في معدل الكربوهيدرات (حمية أورنيش). من المثير للاهتمام أن جميع الخاضعين للدراسة فقدوا الوزن بسبب الحمية الغذائية الأدنى في معدل الكربوهيدرات، بغض النظر عن حساسية الأنسولين. ومع ذلك، فإن الأشخاص الحساسين للأنسولين (أي الذين لديهم قدرة التحمل القصوى) لكن ليس الأشخاص المقاومين للأنسولين (أي، الأقل تحملاً للجلوكوز)، هم فقط من فقدوا الوزن بإتباعهم الحمية الغذائية الأعلى في معدل الكربوهيدرات[52].

البكتيريا المعوية

يمكن أن تفسر الاختلافات في البكتيريا المعوية، كيف أن بعض الناس يستطيعون الاستفادة من الكربوهيدرات، والبعض الآخر لا يستطيع. هذا صحيح – قد تكون مليارات البكتيريا الموجودة في أمعائك، والتي تساعدك على هضم الطعام، عاملاً هو الأبرز في تحديد مدى حدة استجابة الجلوكوز والأنسولين لديك تجاه الوجبة الغنية بالكربوهيدرات. وقد اكتشف العلماء في معهد وايزمان أن بكتيريا أمعاء الشخص تحدد الحِمل الجلايسيمي للطعام، وأن بعض الأشخاص لديهم استجابة طفيفة نسبيًا للأطعمة مثل الأيس كريم، بينما آخرون لديهم استجابات جلايسيمية عالية لأطعمة شائعة مثل خبز القمح[53].

الدهون المشبعة والدهون المتعددة غير المشبعة

غالبًا (وليس دائمًا!) ما تكون الحميات منخفضة الكربوهيدرات عالية في الدهون الحيوانية والبروتينات، والعديد من الناس الذين يتجنبون الدهون الحيوانية يقومون

بهـذا بدافـع الخوف من الدهون المشبعة. إن جملـة "ستسد الدهون المشبعة خلاياك وتعـوق الأنسوليـن عن العمـل!" هي التحذير الشائـع الذي نسمعه، وهنـاك القليل من المشكلات العلمية التي تحيط بها تلك الهالة المخيفة نفسها.

أولًا، الدهـون الحيوانيـة لا تقتصـر علـى الدهـون المشبعة فحسـب - فهي خليط واسـع من الدهون المشبعة والدهـون الأحادية غير المشبعة، والدهـون المتعددة غير المشبعـة. ثانيًا، العضلات عنـد الرياضيين الحساسين للأنسوليـن "مليئة بالدهون" بقدر عضلات الأشخاص المصابين بالسمنة والمقاومين للأنسولين[54].

مع ذلك، فإن الدهون مهمة بالفعل - لكن ليس النوع الذي تعتقده. فالدهون المهمة علـى الأرجح هي نـوع يطلق عليه السيراميد[55]، وهي ليست مـن الدهون التي تقلق منها فـي حميتـك الغذائية؛ إنما هي دهون تصنع في خلايـاك. وكما ناقشنا من قبل (انظر الفصـل الثاني عشر)، تحفز الالتهابـات إفراز دهون السيراميـد؛ وبمجرد أن يحدث هـذا الإفراز، تحـول الخلية أي دهون مشبعـة حميدة إلى دهـون السيراميد، ثم تجعل دهـون السيراميـد بدورها الخلايـا أقـل حساسية للأنسوليـن. ومن المهـم أن نذكر حقيقـة أن مستويـات السيراميـد لا تزيد في خلايـا الأشخاص الذيـن يتبعون الحمية الغذائيـة مقيدة الكربوهيدرات ومتحررة الدهون[56]. وبالقدر نفسه من الأهمية، لا تزيد الدهـون المشبعـة فـي الـدم عنـد الأشخاص الملتزميـن بحميـة غذائيـة عاليـة الدهـون. ففـي إحـدى الدراسـات، لـم تشهـد المجموعـة المتبعـة للحميـة الغذائية منخفضـة الكربوهيـدرات - رغـم تناولهـا دهونًـا مشبعـة أكثـر بثلاثـة أضعاف من المجموعـة المتبعـة لحميـة غذائيـة منخفضـة الدهـون - معـدل هبوط أكبـر بكثير فـي الأنسوليـن في أثنـاء الصيـام فحسب، لكنهـا أيضًا شهـدت هبوطًا أكبـر بنسبة تتـراوح مـا بيـن مرتين إلـى 3 مـرات في معـدل الدهـون المشبعـة في الـدم![57]. في الواقـع، إضافـة الدهـون المشبعة (مثل الشحـم الحيوانـي) إلى أي وجبـة، تقلل في الحقيقة من دهون الدم إلى معدلات أقل، مقارنة بإضافة الدهون غير المشبعة (كزيت الزيتون)[58].

وأحـد مخاطر تجنب الدهون المشبعة هو ما نبدلـه بها، فخوفنا الكلي من الدهون المشبعـة أدى إلى تقبل الدهون المتعددة غير المشبعـة، المشتقة صناعيًّا من البذور. ومـن المثير للاهتمـام أن تغيير الدهون المشبعة (مثل الزبـد والودك، وما إلى ذلك) بالدهـون المتعددة غيـر المشبعة (أي، زيت فـول الصويا وزيت الـذرة وزيت السلجم

وزيت العصفر، وما إلى ذلك) قد يسبب ضررًا أكبر في الواقع[59]. ومع ذلك، فإن هذه الاستنتاجات لا تنطبق على جميع البذور - تعالج الدهون المتعددة غير المشبعة (حمض ألفا-لينولينيك) المستمدة من بذور الكتان، مقاومة الأنسولين[60].

وتتحسن العوامل الأخرى التي تولد مقاومة الأنسولين، مثل الإجهاد التأكسدي والالتهابات، بالحمية منخفضة الكربوهيدرات[61]. ولذا، فإن تقييد الكربوهيدرات يعالج المسببات العديدة، والأكثر تأثيرًا، لمقاومة الأنسولين. ومع ذلك، فإن تجنب الكربوهيدرات التي تزيد الأنسولين بشكل حاد لها آثار أخرى تساعد على تحسن حساسية الأنسولين أيضًا.

الإجهاد التأكسدي والالتهابات

لقد تكلمنا عن الطريقة التي يمكن بها للإجهاد التأكسدي والالتهابات أن يسببا مقاومة الأنسولين في الفصل الثاني عشر. وهنا أريد أن أشدد بإيجاز على أنه في حين أن الإجهاد التأكسدي والالتهابات مسببان بارزان لمقاومة الانسولين، فإنهما أيضا يتأثران بالتغييرات الغذائية ذاتها التي تخفض بفاعلية معدل الأنسولين مباشرة - أي الحمية منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون. قد يحدث بعض من التأثيرات الوقائية ضد الإجهاد التأكسدي والالتهابات، نتيجة لمجرد تجنب عدد لا يحصى من المواد الكيميائية التي توجد في أطعمة تبدو مفيدة في ظاهرها؛ وقد تتحقق بعض الفوائد من جزيئات مثيرة للاهتمام توجد في الدم يطلق عليها "الكيتونات" (سنشرحها لاحقًا). وقد اكتشفت دراسات كثيرة للغاية أن الكيتونات تحدث آثارًا مضادة للأكسدة [62] وللالتهابات[63].

وبعد أن أثبتنا فاعلية الحمية الغذائية مقيدة الكربوهيدرات في علاج مقاومة الأنسولين، فإننا قد رأينا فقط قمة الجبل الجليدي للأدلة الداعمة للفوائد الصحية لمثل هذه الحمية الغذائية؛ وهذا إلى حد كبير لأن مقاومة الأنسولين منتشرة للغاية في الطرق التي تتطور بها الأمراض المزمنة المتعددة، وهناك دراسات عديدة على امتداد العقود الماضية اكتشفت دور الحميات الغذائية منخفضة الكربوهيدرات في معالجة مجموعة من الأمراض.

الحميات الغذائية الكيتونية

تسمى الحمية الغذائية شديدة الانخفاض في الكربوهيدرات بـ"الحمية الغذائية الكيتونية" أحيانًا بسبب آثارها على الأيض الغذائي في الجسم، وهذه الحميات بالتحديد تزيد من توليد الكيتونات - حالة يفرز فيها الكبد الكيتون، وهو عنصر غذائي يمكن استخدامه لتوليد الطاقة، من الجزيئات المفرزة حين يفكك الكبد الدهون (حالة يطلق عليها فرط كيتون الجسم، كما هو موصوف في الجزء التالي). والجميع لديه كيتونات؛ نحن نصنعها في أي وقت يكون فيه معدل الأنسولين منخفضًا (أو معدومًا تمامًا، كما في النوع الأول في السكري). ومع الأنسولين المنخفض، يحول الجسد مصدر طاقته ليعتمد بشكل كبير على الدهون المحترقة بدلًا من الجلوكوز. ويمكن أن يحدث هذا بعد فترة من الصوم (أي من 24-18 ساعة) أو تقييد الكربوهيدرات. وبينما يستمر حرق الدهون، يحول الكبد بعض الدهون إلى كيتونات، وهذا في الأساس وقود احتياطي لبعض الأجزاء في الجسم، خاصة الدماغ.

كانت الكيتونات تعد فيما مضى "مخلفات أيضية" لأن العلماء لم يدركوا لها أي دور، لكن تغيرت الأزمنة! فلم تعد الكيتونات مصدرًا قيمًا للوقود لكل خلية، بما فيها خلايا المخ والعضلات، فحسب، بل هي أيضًا جزيئات مهمة مسئولة عن توليد إشارات مهمة، ولها آثار مفيدة عديدة. وتتضمن بعض الفوائد المعروفة للكيتونات زيادة أعداد الميتوكوندريا في الخلية (حيث تتفكك الدهون)[64] وتخفيض الإجهاد التأكسدي، والسيطرة على الالتهابات[65]. وفي حالة بعض الحيوانات، بما فيها الديدان والفئران، تمد الكيتونات العمر الافتراضي، رغم أنه لا يوجد أي دليل على هذا عند البشر[66]. وقد كشفت الأبحاث التي أجريت في معملي أن الكيتونات تعزز الأداء الصحي للميتوكوندريا في خلايا البيتا والخلية العضلية[67].

تمثل الكيتونات خيارًا مثيرًا للاهتمام للطاقة (السعرات الحرارية) في الجسم، وتسمح حالة فرط كيتون الجسم *بإهدار* الطاقة بدلًا من تخزينها أو استخدامها. وفي حين أن الكيتونات يمكن أن يستخدمها الجسم، بل يستخدمها بالفعل، لتوليد الطاقة، فإنها أيضًا تخرج من الجسد عبر البول والتنفس، وهذا أمر تتفرد به الكيتونات؛ فهذه "الأجزاء الصغيرة من الطاقة" تسمح لجميع السعرات الحرارية بأن تكون محكمة بينما تبني "مسارًا" جديدًا لها. فنحن نمرر حرفيًّا جزيئات الطاقة (أي العناصر

الغذائيـة) مـن الجسم على شكل كيتونات. يساوي كل جـزيء كيتون 4 سعرات حرارية تقريبا[68].

فالأنسوليـن مثبط فعـال لعملية توليد الكيتون - إذا كان معـدل الأنسولين مرتفعًا، تتوقـف عملية توليد الكيتون، وإذا كان منخفضًا، تحدث عملية توليد الكيتون، ولذا فإن أي حمية غذائية تبقي الأنسولين منخفضًا بشكل مستمر تعتبر حمية كيتونية بدقة.

أنا أعتقد أنه من الضروري أن نميز بين الحميات الغذائية عالية الدهون والحميات الغذائيـة الكيتونيـة، ويمكن للحميـة الغذائية عالية الدهـون، بناء علـى الدراسة، أن تكـون حميـة تزيـد ببساطة من محتـوى الدهـون بـدون أي تدخل لخفض استهلاك الكربوهيـدرات؛ ولذا فإن الشخص الذي يتبع مثل هذه الحمية الغذائية المبهمة يمكنه بـكل تأكيـد أن يمـر بالارتفاع الشديد فـي معدلات الأنسوليـن بفعل الكميـة التقليدية المستهلكـة من الكربوهيـدرات المندمجة مع السعرات الحراريـة الزائدة من الدهون الزائـدة. وهذا أمر غير صحي قطعًـا، وعلى النقيض، فإن الحميـة الغذائية الكيتونية أبدلت الكربوهيدرات بالدهون الغذائية، ونظرًا لأن الدهون الغذائية ليس لها أي تأثير على الأنسولين، فإن التحول الذي ينتج عن الحمية الغذائية يبقي الأنسولين منخفضًا، وبالتالي تكون الكيتونات أعلى من الطبيعي.

فرط كيتون الجسم مقابل الحُماض الكيتوني

تمد الحمية الغذائية العادية الشخص الأمريكي العادي بمعدلات من الكيتون أدنى مما يمكـن أن تكتشفـه أساليب القياسـ التقليدية، ويزيد هذا المعدل بمقـدار 10 أضعاف تقريبـًا حين يتبـع الشخص حمية غذائيـة منخفضة الكربوهيـدرات (حيث تبلغ قيمة كيتونـات الدم من 1- 2 ملليمول/لتر) . هـذه الحالة، حين يزداد معدل الكيتونات فوق المعـدل "الطبيعـي" بدون أي تأثير على معدل حموضة الـدم، يطلق عليها فرط كيتون الجسم، لكن الكيتونات يمكن أن تؤثر على معدل حموضة الدم إذا زادت بشكل مفرط؛ فحين تكون قيمتها أكثر بـ10 أضعاف من المعدل الموجود في حالة فرط كيتون الجسم (ما بين 10 - 20 ملايمول/لتر) يصبح الدم حمضيًّا.

هـذا التغيير الثاني المقدر بـ10 أضعاف هـو الفارق بين حالتي فرط كيتون الجسم والحُماض الكيتوني. وأغلـب الناس لديهم أفكار سلبية عن حالـة فرط كيتون الجسم والحميات الغذائية الكيتونية بسبب ما علموه بشأن الكيتونات والنوع الأول من السكري.

والشخص المصاب بالنوع الأول من السكري، والذي يأخذ جرعات من الأنسولين، سيصاب بشكل مؤكد بالحماض الكيتوني، والذي يمكن أن يكون مهددًا للحياة (ليس بسبب ارتفاع معدل الكيتونات فحسب)، ومع ذلك، فإن أي شخص لديه بنكرياس سليم، سيكون إفراز الأنسولين في جسمه كافيًا لمنع حدوث حالة الحماض الكيتوني. حتي في أثناء الصوم.





	الحمية الغذائية المعيارية	فرط الكيتون	الحماض الكيتوني
الحمية الغذائية	الأكل المتواتر عالية الكربوهيدرات	الأكل غير المتواتر اتباع حمية منخفضة الكربوهيدرات بشكل متواتر	النوع الأول من السكري غير المعالج
كيتونات	معدل قليل معدل غير قابل للكشف	معدل متوسط 0.3 إلى 6 ملليمول لكل لتر تقريبًا	معدل خطير أكثر من 15 ملليمول لكل لتر تقريبًا
معامل القلوية بالدم	طبيعي	طبيعي	حمضي

مكملات *الكيتون*

نتج عن الاهتمام الزائد بالكيتونات نشأة مكملات الكيتون؛ ونظرًا لأنها جديدة للغاية، فإن فهم تأثير الكيتونات الخارجية من جهة السيطرة على الأنسولين مازال في بدايته؛ ومع ذلك فإن الأدلة المبكرة إيجابية. فعند إجراء الاختبارات على مجموعة من الرجال والنساء الأصحاء، منح العلماء الأشخاص الخاضعين لهذه الاختبارات مشروبًا يحتوي على الكيتونات، وأتبعوه بعد فترة وجيزة باختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم (أي، منحوا الشخص الواحد شرابًا سكريًّا)[69]. وبقياس معدلات الجلوكوز والأنسولين، اكتشف الفريق البحثي أنه حين تناول الخاضعون مشروب الكيتون، استطاعوا تنقية الجلوكوز من الدم بسرعة أكبر. ومن المثير للاهتمام - والأمر الذي يشير لتأثير الكيتونات على زيادة الحساسية للأنسولين - أن هذا حدث دون ارتفاع إضافي في

مستوى الأنسولين. فقد كانت معدلات المشتركين مشابهة عبر المجموعات؛ وببساطة أدى الأنسولين مهامه بشكل أفضل.

إذا كنت مهتمًا بمكملات الكيتون، ضع في الاعتبار أنه رغم فوائدها، فإنه من غير المحتمل أن تساعد في حالة مقاومة الأنسولين. ففي النهاية، الأنسولين هو ما نهتم به، فالكيتونات، في إطار مقاومة الأنسولين، مهمة في الغالب لأنها مؤشر عكسي لمستويات الأنسولين في أجسادنا - فهي ببساطة تخبرنا كيف نحافظ على معدل الأنسولين، ولأجل علاج مقاومة الأنسولين، وجميع ما يصاحبها، نحن لا نسعى لزيادة الكيتونات بقدر ما نسعى لتقليل الأنسولين.

ينظر القليل من الناس إلى الطعام الذي يأكلونه من منظور مقاومة الأنسولين؛ إن سؤال "ماذا سيفعل هذا الطعام للأنسولين في جسمي؟" لا يكون هو السؤال المطروح في الغالب، فبشكل كبير، يسأل الناس أنفسهم، "ما الذي سيفعله هذا الطعام لوزني؟". لا يوجد شك في أن الطعام الذي نأكله مهم - من حيث الكمية والنوع. وبقدر ما يهم عدد السعرات، فإن نوعها مهم بالقدر ذاته، لأن النوع، سواء أكان من الدهون أم البروتينات أم الكربوهيدرات، هو ما يخبر الجسم عبر الهرمونات بما يفعله مع السعرات الحرارية.

ضبط الوزن

على الأقل بعض الفوائد الأيضية للسيطرة على الأنسولين تتحقق نتيجة التغييرات الواضحة في المعدل الأيضي، وهذا ليس اكتشافًا حديثًا؛ فهناك اثنان من العلماء العظماء في القرن الماضي كانا أول من سلطا الضوء على قدرة الأنسولين على تخفيف المعدل الأيضي. فقد لاحظ "إليوت بي. جوسلين" و"فرانسيس جي. بينيديكت" - وكل عالم منهما الآن مشهور بأبحاثه في علم الغدد الصماء والأيض على التوالي، في عام 1912 أن المعدل الأيضي لدى مريض السكري غير المعالج والذي يعاني قصورًا في الأنسولين، كان أعلى بنسبة 15% مقارنة بغيره من الأشخاص المشابهين له في الوزن وذوي معدل أنسولين طبيعي[70]. وقد يظهر الأمر ذاته عند الأشخاص المصابين بالنوع الثاني من السكري والمعالَجين بالأنسولين: أنه يبطئ عملية الأيض لديهم[71].

ولفهم طريقة تأثير الأنسولين على معدل الأيض، لننظر مجددًا إلى الدهون البنية. في الفصل الماضي، ركزنا على الطريقة التي تساعدنا بها الدهون البنية

علـى حـرق الدهـون. إن الفوائد الأيضيـة لتقييـد الكربوهيدرات غيـر مقصورة على التحكـم فـي الأنسولين. ففي حيـن أن الأنسولين يثبط الدهون البنيـة، فإن الكيتونات تنشطهـا[72]. وبسبب هذه التركيبة، فإنه من غيـر المفاجئ أن الحمية الغذائية المقيدة للكربوهيـدرات والمسيطرة على معـدل الأنسولين تقدم "مساحـة" أيضية فيما يتعلق بتـوازن السعـرات الحرارية أكبر من الحميـة الغذائية التقليدية. قـد يكون هذا سبب احتماليـة فقـدان الأشخاصـ الذيـن يتبعون حميـة غير *مقيـدة السعـرات الحرارية* ومنخفضـة الكربوهيـدرات، لدهون أكثـر مقارنـة بالأشخاص الذين يتبعـون الحمية الغذائيـة التقليديـة منخفضة الدهـون[73] *ومقيدة السعـرات الحرارية*، حتـى إذا كانوا يأكلون أطعمة ذات سعرات حرارية أكثر بشكل كبير[74].

خيـر مثـال على هذا هـو دراسة جعلت خاضعيـن لها مصابيـن بالسمنة ومفرطي الوزن يتناوبون على اتباع 4 حميات غذائية اختلفت في تركيبة الدهون والكربوهيدرات. لكنها كانت متطابقة في السعرات الحرارية. وقد كان المعدل الأيضي (المقيس بحجم استهـلاك الطاقة في أوقات الراحة) في أدنى مستوياتـه خلال الحمية الغذائية الأقل فـي الدهون، وزاد بثبات عبر الحميات الغذائية الأربـع، بينما زاد محتوى الدهون وقل محتـوى الكربوهيـدرات. وفـي النهايـة، كان المعدل الأيضـي للخاضعيـن حين كانوا ملتزمين بالحميـة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات وعاليـة الدهون أعلى بحوالى 80 سعـر حـراري تقريبًا في اليـوم الواحد، مقارنة بمـا كان عليه حين التـزم الخاضعون ذاتهـم بحمية غذائية منخفضة الدهون وعاليـة الكربوهيدرات[75]. وفي الآونة الأخيرة. اكتشفـت دراسات محكمة جيدًا أجريت فـي معاهد الصحة الوطنية وجامعة هارفارد. الأمـر ذاته: في حالة فرط كيتون الجسم، ازداد المعدل الأيضي بمقدار يتراوح ما بين 100 إلـى 300 سعر حـراري في اليوم[76]. وفي دراسة جامعة هارفـارد، قُسم الخاضعون للدراسـة إلى 3 مجموعات: عالية الكربوهيـدرات (60% كربوهيدرات، 20% دهونًا)، ومعتدلـة الكربوهيدرات (40% كربوهيـدرات، 40% دهونًا) ومنخفضة الكربوهيدرات (20% كربوهيدرات، 60% دهونًا). وبالإضافة إلى هذا، استخدمت هذه الدراسة تقنية عاليـة الدقة لقياسـ معدل الأيض. دعني أشـرح ذلك: تقليديًّا، حيـن نقيس كباحثين معـدل الأيض، إما أن نجعل الشخص يستلقي تحت جهاز أشبه بخوذة الفضاء (قياس السعـرات الحرارية غيـر المباشر) وإما أنـه يقضي الوقت في غرفـة صغيرة محفزة لرهاب الأماكن المغلقة (قياس السعرات الحرارية المباشر)؛ كلتا الطريقتين تسببان

مشكلات بديهية، لأنه في الحياة الواقعية، لا تتقيد حركة الأشخاص هكذا. فاستخدمت دراسة هارفارد، التي يديرها الدكتور "ديفيد لودفيج"، تقنية تدعى "المياه مضاعفة الوسم"، وهي طريقة جديدة نسبيًّا وبارعة للغاية لتحديد المعدل الأيضي، وتسمح للأشخاص بعيش حياة طبيعية بشرب نوع من الماء "الموسوم"؛ ويقيس الباحثون معدل استخدام الجسم للماء (المدفوع بالمعدل الأيضي). ويتغير المعدل الأيضي بشكل عكسي مع استهلاك الكربوهيدرات؛ وكانت المجموعة التي تناولت المعدل الأعلى من الكربوهيدرات لديهم المعدل الأيضي الأدنى، في حين أن المجموعة التي تناولت المعدل الأدنى من الكربوهيدرات كان لديها المعدل الأيضي الأعلى. وفي الحقيقة، شهدت المجموعة التي بدأت الدراسة بمعدلات أعلى في الأنسولين في أثناء الصوم الزيادة الأعلى في المعدل الأيضي مع الاستهلاك الأدنى للكربوهيدرات (وكانت لهذه المجموعة معدلات الهبوط الأدنى في الدهون الثلاثية بالدم، والزيادة الأعلى في معدل كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة).

الفوائد الأخرى للسيطرة على معدل الكربوهيدرات

ناقشنا سابقًا العديد من الأمراض والاضطرابات المرتبطة بمقاومة الأنسولين، فإذا سببت مقاومة الأنسولين هذه الحالات، وكانت السيطرة على الأنسولين هي إستراتيجية فعالة لعلاج مقاومة الأنسولين، إذن فإن الحمية الغذائية المخفضة للأنسولين والمقيدة للكربوهيدرات يجب أن تعالج بشكل كبير العديد من الاضطرابات المرتبطة بمقاومة الأنسولين؛ أليس كذلك؟ لقد استكشف الباحثون هذه المسألة؛ لذا لنلقِ نظرة سريعة.

مرض القلب

كوليسترول الدم: لعلك تذكر أن نمط أ للبروتين الدهني منخفض الكثافة (جسيمات كبيرة وأكثر قابلية للطفو) أقل إثارة للمشكلات / تسببًا بالأمراض من النمط ب للبروتين الدهني ذاته (جسيمات صغيرة وأكثر كثافة). ومن المفارقة أن تناول المزيد من الدهون يحفز كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة، ليكون "أقرب إلى النمط أ". وقد جعلت إحدى الدراسات 20 رجلًا يتبعون إما حمية غذائية تقليدية عالية

الكربوهيدرات وإما حمية غذائية منخفضة الكربوهيدرات لستة أسابيع[77]. ولم يهبط معدل الأنسولين بشكل كبير فحسب، لكن في المتوسط، شهد الأشخاص المتبعون للحمية الغذائية مقيدة الكربوهيدرات، زيادة في حجم البروتين الدهني منخفض الكثافة. ومن الجدير بالذكر أنه حتى المشاركون الذين صنفوا بامتلاك النمط ب من البروتين الدهني منخفض الكثافة، أصبحوا يمتلكون النمط أ بسبب زيادة حجم جسيم البروتين الدهني منخفض الكثافة، وقد أجرت دراسة أخرى تجربة تدخلية غذائية مشابهة تقريبًا لكنها تابعت أكثر من 100 مريض لستة أشهر[78]؛ وقد وجد هؤلاء الباحثون نتائج مشابهة.

إذن، إذا كان تناول الدهون والكوليسترول والأطعمة الأساسية في الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات لا يجعل البروتين الدهني منخفض الكثافة أكثر كثافة، فما الذي يجعله كذلك؟ رغم أن هذا نادرًا ما يعلن بوضوح، فإن هناك فكرة رئيسية عبر هذه الدراسة، وهي أن تناول أي حمية غذائية تبقي الأنسولين منخفضًا تستتبع تغييرات إيجابية في شحوم الدم؛ يحفز الأنسولين تغييرًا في جسيمات البروتين الدهني منخفض الكثافة لتكون صغيرة وكثيفة (النمط ب). وبالطبع، الأفراد الأكثر مقاومة للأنسولين لديهم، في المتوسط ، ضعف مقدار البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة الصغيرة والكثيفة، وذلك حين يقارنون بالأفراد الحساسين تجاه الأنسولين من العمر ووزن الجسد ذاته[79]. بإيجاز، الحمية عالية الدهون متناقضة كثيرًا؛ حيث إن تناول المزيد من الدهون يحدث تغييرات إيجابية في شحوم الدم.

ضغط الدم: يقتنع بعض أصحاب الفكر التقليدي بأن الحمية عالية الدهون تحفز ارتفاع ضغط الدم، لكن الأدلة تشير إلى العكس. ففي إحدى الدراسات، قسِّم الناس إلى 4 مجموعات للحميات الغذائية التي تتنوع في معدلات الدهون مقابل الكربوهيدرات. بالإضافة إلى كونهم شهدوا أكبر قدر من الهبوط في مستويات الدهون الثلاثية والزيادة الأكبر في كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (''الجيد'')، فإن مجموعةالحمية الغذائية عالية الدهون شهدت معدل الهبوط الأكبر في ضغط الدم من بين كل المجموعات ـ 4 أضعاف المجموعة ذات الحمية الغذائية منخفضة الدهون[80].

الصحة الإنجابية

متلازمة تكيس المبايض: في دراسة اكتشفت دور الحمية الغذائية ومتلازمة تكيس المبايض، اتبعت 5 نساء مصابات بهذه المتلازمة (وكن مفرطات الوزن قليلًا) حمية غذائية منخفضة الكربوهيدرات لمدة 24 أسبوعًا[81]. ومن الجدير بالذكر أن مقدار هرمون التستوستيرون الحر هبط بنسبة 25% تقريبًا، ومن المحتمل أن يكون هذا نتيجة هبوط معدل الأنسولين للنصف (تذكر أن الأنسولين يحفز إفراز هرمون التستوستيرون من المبايض). لاحظت جميع النساء تحسنا في كل تصنيف أفدن به ذاتيًا، بما فيها الصحة العاطفية، وشعر الجسد الزائد والوزن الجسدي والخصوبة والطمث. ومما لا شك فيه، ومما سبب شعورًا كبيرًا بالبهجة، أن اثنتين من بين النساء الخمس أصبحتا حاملتين خلال الدراسة، رغم فشلهما المستمر في علاجات الخصوبة.

انخفاض معدل هرمون التستوستيرون: يتطلب الرجال معدلات أعلى من هرمون التستوستيرون مقارنة بالنساء لأجل صحة إنجابية طبيعية. ولسوء الحظ، فإن الحمية الغذائية الرئيسية المنقصة للوزن، والتي كنا نتبعها لعقود كانت تؤذي هذه الصحة. إن اتباع الرجال لحمية غذائية منخفضة الدهون يقلل بشكل كبير من هرمون التستوستيرون[82]. ووفقًا لباحثي هذه الدراسة، فإن الحل بسيط: دع الرجال يأكلوا دهونًا أكثر.

الصحة العصبية

مرض ألزهايمر: وكما رأينا في الفصل الرابع، فإن العديد من الدراسات على الفئران اكتشفت أن الحمية الغذائية عالية السكريات تضعف أداء الدماغ[83]. بالإضافة إلى ذلك، فإن هناك دراسة أجريت على كبار السن اكتشفت أن هؤلاء الأشخاص الذين يفضلون تناول الكربوهيدرات بشكل أكبر لا يتناولون معدلًا أعلى من الكربوهيدرات فحسب، لكنه كان من المرجح أنهم يعانون الأعراض العصبية الأسوأ، بما فيها الدرجة الأعلى من القصور الإدراكي، وضعف الذاكرة ومشكلات الحركة والانسحاب[84].

يُظهر الأشخاص المصابون بمرض ألزهايمر أو القصور الإدراكي الطفيف والذين يتبعون حمية غذائية منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون، وظائف إدراكية متحسنة[85]. ومع ذلك، فإنه من المثير للاهتمام أن الدماغ لا يستخدم الدهون فعليًّا. حين نأكل الدهون كأحد العناصر الغذائية الكبرى الرئيسية لنا، فإن الكبد يؤيض دهونًا أكثر مما يحتاج إليها، وتصبح الدهون الفائضة كيتونات. وفي دراسة ذكرناها للتو، شهد الأشخاص ذوو الزيادة الأكبر في الكيتونات، درجة التحسن الأعلى.

وقد اكتشفت دراسة أخرى هذا التأثير الغذائي ذاته في 10 أفراد خاضعين لها، وكانوا جميعهم يعانون مستويات متنوعة من الخلل الإدراكي المتعلق بمرض ألزهايمر. (في الحقيقة، العديد إما استقالوا من وظائفهم وإما كانوا يعانون مهنيًّا بسبب المرض). وقد اتبعوا حمية غذائية منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون، وصاموا لمدة 12 ساعة كل ليلة (لزيادة عمليات توليد الكيتون) وتناولوا زيت جوز الهند (الذي به كيتونات أكثر من أي دهون أخرى). فتحسنوا جميعًا من حيث الأداء الإدراكي الخاص بهم، وكانوا قادرين على العودة إلى العمل وتحسن أدائهم هناك. واستمرت الفوائد حتى على مدار الأعوام الثلاثة التالية تقريبًا[86]. في الحقيقة، يبدأ الدماغ التحول إلى استخدام الكيتونات، لأنها أصبحت متاحة؛ وقد يكون هذا دليلًا على أن الدماغ يفضل الكيتونات على الجلوكوز من حيث توليد الطاقة. والسبب هو أنه، إلى حد ما، لا يعتمد امتصاص الدماغ للكيتونات على الأنسولين، على عكس الجلوكوز؛ ولذا إذا كان الشخص مقاومًا للأنسولين، فإن هناك احتمالًا أن يكون دماغه على الأقل قد أصبح مقاومًا للأنسولين، ويمتص جلوكوزًا أقل[87].

مرض باركنسون: أجريت القليل من الدراسات على البشر بخصوص فوائد الحمية الغذائية عالية الدهون ومنخفضة الكربوهيدرات على الأشخاص المصابين بمرض باركنسون. وقد جعلت دراسة صغيرة خاضعيها يتبعون حمية غذائية كيتونية لمدة شهر، وبعدها أفاد كل شخص بتحسنات "معتدلة" إلى "جيدة للغاية" في أعراض المرض[88]. وقد اكتشفت دراسة أخرى استخدمت فأرًا مصابًا بمرض باركنسون، أن الكيتونات كانت شديدة الوقاية للخلايا العصبية الضرورية (أي، الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين)؛ لأنها زادت من الحماية ضد الإجهاد التأكسدي[89].

الصـداع النصفـي: هناك أدلـة محدودة تدعـم دور الحميـات الغذائية الكيتونيـة في علاج الصداع النصفي، وهي تعتبر إضافة حديثة في مجال الأبحاث. ومع ذلك، فإنها ليسـت جديدة ـ فهناك تقارير منشورة من عام 1928 [90] وتقرير آخر أكبر في عام 1930 [91] عن التحسـن في مشكلة الصداع النصفي مع الحميات الغذائية مقيدة الكربوهيدرات وعالية الدهون.

وعلى سبيل المثال، أفادت دراسة بأن هناك أختين اتبعتا حمية غذائية مقيـدة الكربوهيـدرات وعالية الدهون سـعيًا لإنقاص الـوزن[92]. وأفادت كلتاهمـا المعاناة كثيرًا من الآلام الحادة للصداع النصفي. وفي أثناء اتباع الأختيـن الحمية الغذائيـة، اختفت نوبات الصـداع النصفي؛ وعادت حين توقفت الأختان عن الحمية. واكتشـفت دراسـة أخرى أن الأشخاص ذوي مقاومة الأنسـولين الذين كانـوا يصابون بالصداع النصفـي (تذكر ـ قد لا تعلم أنك مقاوم للأنسـولين) يمكن أن يشـهدوا تحسنًا بنسبة 75% في وتيرة وحدة الصداع النصفي ببساطة بتقييد السكر الغذائي[93].

حرقة المعدة

إحدى الفوائد الأكثر شـيوعًا التي سمعت عنها من الأشخاص الذين اتبعوا الحميـة الغذائية مقيدة الكربوهيـدرات وعالية الدهون هـو توقف حرقة المعدة بشكل شبه فوري، والتي تعتبر العارض الأكثر شيوعًا لداء الارتجاع المعدي المريئي (انظر الفصل السابع). وقد شـهد الخاضعون لأحد الأبحاث انخفاض تواتر حرقة المعدة إلى النصف حين اتبعوا حمية غذائية منخفضة الكربوهيـدرات وعالية الدهون[94]. وقد قدمت دراسـة أخرى 5 تقارير حالة اتبع فيها جميع المرضى هذه الحمية الغذائية، ومروا بتحسنات جذرية في حرقةالمعدة[95]. في الحقيقة، لم تحقق هذه الدراسة التأثير المأمول؛ نظرًا لتكـرار هذه العبارة بانتظام: "اختفت الأعراض خلال يوم من بدء الحمية الغذائيـة منخفضة الكربوهيـدرات"، والتي ربما لا تضيف شـيئًا جديدًا، لكـن بالنسـبة لمن يعانون حرقة المعدة باسـتمرار، فهـذه قصة مذهلة.

البشرة

حاولـت القليـل من الدراسـات أن تحـدد فائـدة الحمية الغذائيـة مقيدة الكربوهيـدرات في علاج اضطرابات البشـرة، لكن البعض كشـف فوائد

إيجابية بالفعل مع الشواك الأسود [96] وحب الشباب[97] واضطرابات البشرة الالتهابية المحتملة مثل الصدفية.

الشيخوخة

في عام 2004، استنتجت مسودة علمية أن "معالجة جهاز الغدد الصماء يمكن أن يبطئ تقدم السن" [99]. أي حمية غذائية تبقي الأنسولين منخفضًا تستحق الاكتشاف. والأدلة في الحشرات والقوارض واضحة: إن تقييد الكربوهيدرات مع تكثير الدهون يمد العمر الافتراضي، ويبطئ بفاعلية عملية الشيخوخة[100]، ويبقي أجزاء عديدة من الجسم "يافعة"، ويتضمن هذا الحفاظ على العضلات مع تخفيض الدهون، وتعزيز شحوم الدم، وتخفيض معدلات هرموني الأنسولين واللبتين، وتحسين الأداء الدماغي[101]. وفي النهاية، قد يكون هذا سبب كون العائلات أطول عمرًا أكثر حساسية للأنسولين على الأرجح.

يعكس طول هذا الفصل أهميته: حين يتعلق الأمر بمقاومة الأنسولين، فإن الطعام الذي نأكله يهم أكثر من أي شيء آخر. فأنماط تمارينا الرياضية، وأكلنا ستسبب مقاومة الأنسولين أو تعالجها إلى حد كبير. وبالطبع، وبقدر فاعلية هذه الخيارات. فهي أيضًا غير مريحة، وتتطلب تغييرات كبيرة. ويحتمل أن يكون هذا هو سبب كونها لا تحظى بالاعتبار بشكل شائع، وسبب وجود مجال دائم للخيارات الأسهل، وإن كانت أقل فاعلية.

الفصل السادس عشر

أساليب التدخل التقليدية: الأدوية والجراحة

ربما تسأل الآن: "هل يمكنني أخذ قرص دواء لهذا المرض؟".

حسنًا، يمكنك بالتأكيد، فبالنظر إلى انتشار الإصابات بمتلازمة مقاومة الأنسولين ومضاعفاتها، ربما ليس من المفاجئ انتشار عدد لا يحصى من التدخلات الطبية والجراحية، فوصف دواء هو أكثر نظام علاجي شيوعًا مع متلازمة مقاومة الأنسولين. يمكن أن تحسن أساليب التدخل *أعراض مقاومة* الأنسولين، ولكن أساليب التدخل هذه تفشل بوجه عام بنسب متفاوتة في علاج الأسباب الرئيسية لمتلازمة مقاومة الأنسولين.

ومن المؤسف، لكن من المفهوم أيضًا، أن معظم التوصيات الأولى للأطباء هي الدواء، فقبل التعامل مع المرضى، سيكون العاملون في مجال الصحة قد خاضوا ساعات لا حصر لها من دراسة علم الأدوية وآلية عمل الدواء، لكنهم ربما يخصصون ساعات قليلة لدراسة أساليب الحياة. وعلاوة على ذلك، يفضل الكثير من المرضى أخذ الدواء لعلاج أعراضهم بدلًا من بذل الجهد الأكبر لتغيير عادات النظام الغذائي

وممارســة التمارين الرياضية، رغم أنه في معظم الحالات يمكن لتغيير أسلوب الحياة أن يحل المشكلة تمامًا.

ومــع ذلك، مــن الجدير فهــم الخيــارات الطبية المتاحــة. يوضح الجــدول التالي الخيارات الدوائية الأساسية، وطريقــة عملها، والمخاطر المصاحبة لها. كما أعطيت لكل علاج درجة تقييم بالأحرف بناءً على مدى جودته مقارنة بآثاره الجانبية، وإذا لم يجد النظام الغذائــي والتمارين الرياضية وحدهما معك، فقد ترغب أنت وطبيبك في مناقشة أحد هذه العلاجات.

ما طبيعة العلاج؟	ما مفعوله؟
أدوية جليفلوزين (فارسيجا، وجارديانس، وإنفوكانا، وسوجلات، وديبيرزا، وأدوية أخرى قيد التطوير)	هذه الفئة من الأدوية تخفض مستوى الجلوكوز في الدم بتنقيته في البول. يؤدي انخفاض مستوى الجلوكوز في الدم إلى انخفاض مستوى الأنسولين في الدم عادة، ويمكن أن يؤدي ذلك إلى إنقاص الوزن وتحسن ضغط الدم.
أدوية ثيازوليدينديون (جليتازون) (أكتوس، وأفانديا، ودوفي، وريزولين)	تخفض هذه الفئة من الأدوية مستوى الجلوكوز في الدم، بالسماح للخلايا الدهنية بالانقسام، ومن ثم ترسب كمية أكبر من الجلوكوز (والدهون) في عدد أكبر من الخلايا الدهنية. رغم أن هذه الأدوية فعالة في تخفيض مستوى الجلوكوز في الدم، فإن *مستويات* الأنسولين قد لا تتغير كثيرًا. بدلًا من ذلك، تزيد الأدوية من عدد الخلايا الدهنية باستخدام هذا الأنسولين، ما يحسن من تأثيره بشكل فعال.
أدوية سلفونيلوريا (جلوكوترول، وميكروناز، وأماريل، وجليميبرايم، وأدوية أخرى)	ترفع هذه الأدوية مستويات الأنسولين لدرجة غير طبيعية. بزيادة مستوى الأنسولين، ومن ثم زيادة فرط أنسولين الدم الموجود، يصل المريض لمستويات الجلوكوز العادية في الدم. قد تكون الأدوية مفيدة أيضًا في علاج بعض الحالات العصبية.
ميتفورمين (جلوكوفاج)	تحسن هذه الأدوية الحساسية للأنسولين في العضلات والكبد بشكل مباشر (ويحتمل أن تفعل الشيء نفسه مع الأعضاء الأخرى)، وهو ما يخفض من مستوى الجلوكوز والأنسولين في الدم. تستخدم لعلاج النوع الثاني من السكري، وأي حالة تنتج عن متلازمة مقاومة الأنسولين بالدرجة الأولى ـ خاصة متلازمة تكيس المبايض ومرض الكبد الدهني اللاكحولي.

ما طبيعة العلاج؟	ما مفعوله؟
الأسبرين	تأثيراته المضادة للالتهاب تحسن الحساسية للأنسولين. يستخدم لعلاج الالتهاب، ويقلل من خطر متلازمة مقاومة الأنسولين، ويعالج النوع الثاني من السكري وتصلب الشرايين.

كيف تعمل الأدوية؟	ما آثارها؟	درجة التقييم
ينقى كل الجلوكوز في الدم في الكليتين؛ ويعاد امتصاص الجلوكوز ثانية في الدم عادة. عندما تصل مستويات الجلوكوز في الدم لمستوى غير صحي (مثلما قد يصاحب السكري)، تفشل الكليتان في امتصاص كل الجلوكوز ثانية، بدلًا من إزالته من الدم وإخراجه عبر البول. تزيد أدوية جليفلوكسين من نشاط هذه العملية بإعاقة قدرة الكليتين على نقل الجلوكوز إلى الدم ثانية.	زيادة خطر الإصابة بالجفاف نتيجة زيادة إفراز البول. يغذي الجلوكوز في البول البكتيريا، وهذا يزيد من خطر الإصابة بالتهاب الجهاز البولي. أدلة قليلة على زيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة ـ تحتاج للتأكيد بدراسات إضافية.	ج
الخلايا الدهنية هي واحدة من الخلايا القليلة التي تحتاج إلى الأنسولين لامتصاص الجلوكوز. يمكن أن تحول متلازمة مقاومة الأنسولين دون هذا التأثير. وبجعل الجسم يزيد من نمو الخلايا الدهنية (فرط التنسج)، يزيد عدد الخلايا التي تسحب الجلوكوز من الدم.	تزيد هذه الأدوية نسبة الدهون في الجسم بشكل شبه دائم. من ناحية الجسم، هذه ليست مقايضة جيدة ـ فزيادة نسبة الدهون في الجسم ليست الحل المثالي لمتلازمة مقاومة الأنسولين. لكن الأدوية تخفض مستوى الجلوكوز في الدم.	ب
ما إن يشخص المريض بالنوع الثاني من السكري، تصبح متلازمة مقاومة الأنسولين شديدة؛ لدرجة أن البنكرياس ـ وإن كان البنكرياس يفرز كمية كبيرة من الأنسولين ـ لا يستطيع إفراز كمية كافية من الأنسولين للتحكم في جلوكوز الدم. ترفع هذه الأدوية إنتاج الأنسولين لمستويات غير طبيعية.	آثار جانبية عديدة بما فيها زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وآلام البطن، وحالات الصداع. عادة ما يكتسب المرضى نسبة كبيرة من الدهون في الجسم.	و

كيف تعمل الأدوية؟	ما آثارها؟	درجة التقييم
تعمل هذه الأدوية تحديدًا لزيادة حساسية بعض الخلايا للأنسولين، فبزيادة حساسية العضلات للأنسولين، تزيد سهولة استهلاكها للجلوكوز استجابة للأنسولين، وهذا ما يخفض مستويات الجلوكوز. تخفض زيادة حساسية الكبد للأنسولين مستوى الجلوكوز الذي يفرزه الكبد في الدم.	آثار جانبية بسيطة؛ واحتمالية تهيج الجهاز الهضمي، والإصابة بالإسهال، والغثيان، إلى آخره.	أ-
الالتهاب سبب متلازمة مقاومة الأنسولين.	أُستخدمت جرعات عالية (من 4 إلى 10 جرامات يوميًّا) في الأبحاث، وأظهرت الدراسات على الجرعات الأقل نتائج غير واضحة. الآثار الجانبية الأساسية تحدث في الأمعاء، بما في ذلك الانتفاخ، وقرحة المعدة، والنزف.	ب+

جراحات علاج السمنة

تطورت جراحات علاج السمنة منذ فترة الخمسينيات من القرن العشرين، لتشمل عدة عمليات جراحية منفصلة تؤدي إلى إنقاص كبير في الوزن، وتحسينات في كل المقاييس الأيضية تقريبًا، بما فيها الحساسية للأنسولين، لكن العملية الجراحية لا تجرى إلا للأفراد الذين يصنفون على أنهم بدناء كحد أدنى، وعادة ما يكونون بدناء بمضاعفات مثل متلازمة مقاومة الأنسولين. فكل هذه العمليات الجراحية تقلل من حجم المعدة (المعروفة باسم العمليات التقييدية)، لكن هناك عمليات جراحية أخرى تغير التشريح المعوي (عمليات سوء الامتصاص).

ما طبيعة العملية الجراحية؟	ما نتيجتها؟
جراحة تحويل مسار المعدة (المعروفة أيضًا باسم المجازة المعدية)	يمكن القول بأن جراحة تحويل مسار المعدة تثير تحسينات كبيرة في الحساسية للأنسولين من بين كل جراحات علاج السمنة ومعظم جراحات إنقاص الوزن، وتعالج على الفور متلازمة مقاومة الأنسولين والنوع الثاني من السكري (أسبوع تقريبًا) [3]. تسبق هذه التحسينات السريعة الإنقاص الكبير للوزن، وهذا يشير إلى أن دهون الجسم ومتلازمة مقاومة الأنسولين ليست بينهما صلة دائمًا.
عملية ربط المعدة	تتحسن الحساسية للأنسولين بتقييد كمية الطعام التي يمكن أن يتناولها الشخص في المرة الواحدة بشدة.
عملية تكميم المعدة	هذا شكل أخف من أشكال جراحة تحويل مسار المعدة، لكن تأثيراتها على الحساسية للأنسولين كبيرة وقريبة جدًا من تأثيرات جراحة تحويل مسار المعدة[4].

وقبل الغوص في التفاصيل، افهم أن كل جراحات السمنة لها آثار جانبية متكررة. يحتمل أن تكون خفيفة إلى خطيرة، وتؤثر على نصف المرضى تقريبًا خلال فترة ستة أشهر. وعلاوة على الآثار الجانبية البدنية، التي تتضمن الإسهال الشديد، والعدوى، والفتق، والنقص في الفيتامينات، وآثار جانبية أخرى كثيرة، قد يتعرض الخاضعون لجراحات السمنة لمضاعفات نفسية مثل إيذاء النفس والاكتئاب[1]. فجراحات علاج السمنة هذه، التي تشمل استئصال أعضاء سليمة تمامًا، هي مؤشر واضح على احتياجنا الشديد للتحكم في الوظائف الأيضية.

التحسينات في وزن الجسم ومتلازمة مقاومة الأنسولين مع جراحات علاج السمنة ملحوظة، وللأسف، على الرغم من أن الكثير من العمليات الجراحية لا يمكن تصحيحها، يمكن استعادة اكتساب الوزن والحساسية للأنسولين. فحوالي 25% من المرضى يستعيدون الوزن المفقود بعد إجراء الجراحة، وعندما يعود الوزن، تعود متلازمة مقاومة الأنسولين والاضطرابات الأخرى. وهناك علامات معينة تشير إلى ما إذا كان الخاضع للجراحة يمكن أن يكون أكثر عرضة لاستعادة أعراض الاكتئاب أو أي دليل على السلوكيات الإدمانية[2].

يوضح الجدول التالي أكثر ثلاثة أنواع شائعة لجراحات علاج السمنة، وكيف تعمل. والمخاطر المترتبة عليها. فإذا كنت سمينًا وتعتقد أنك قد تستفيد من الجراحة. ينبغي أن تستشير طبيبك حول ما إذا كنت مؤهلًا لها أم لا.

كيف تجرى العملية الجراحية؟	ما سلبياتها؟
تجرى جراحة تحويل مسار المعدة بوضع كيس صغير من الطرف العلوي للمعدة، وربط جزء بعيد من الأمعاء الدقيقة بهذا الكيس مباشرة، ويتم تحويل معظم مسار المعدة والطرف الأمامي من الأمعاء (الاثنا عشر). وهذا يؤدي إلى حالة من تقييد كميات الأكل (يستطيع الخاضع للجراحة تناول كمية صغيرة جدًا من الطعام) وسوء الامتصاص (تهضم الأمعاء الطعام وتمتصه بشكل سيئ). في النهاية، تقييد الكميات الكبيرة من الطعام يحتمل أن يمثل جزءًا كبيرًا جدًا من الفائدة.	تشمل الآثار الجانبية البدنية لكل جراحات علاج السمنة الإسهال الشديد، والعدوى، والفتق، ونقص الفيتامينات، وآثارًا جانبية أخرى كثيرة. مضاعفات نفسية تشمل الاكتئاب وإيذاء النفس. يكتسب حوالي 25% من المرضى الوزن المفقود بعد الجراحة، وعندما يعود الوزن، تعود متلازمة مقاومة الأنسولين والاضطرابات الأخرى أيضًا.
في عملية ربط المعدة، يوضع رباط قابل للتعديل حول الجزء العلوي من المعدة لجعل كيس المعدة أصغر حجمًا حسب الحاجة. غير أن الكيس لا يصل للحجم الصغير جدًا للمعدة التي تم تحويل مسارها. وعلاوة على ذلك، بقية أجزاء المعدة، بخلاف الكيس، تظل متصلة ببعضها، إضافة إلى كل أجزاء الأمعاء. ومن ثم، يتم هضم كل الطعام وامتصاصه بالشكل الطبيعي بمجرد أن يتم استهلاكه.	هناك احتمال ضئيل جدًا لحدوث آثار جانبية، لكن هذا يؤدي أيضًا إلى أقل قدر ممكن من التحسينات في الحساسية للأنسولين وإنقاص الوزن[5]. مشكلات الوزن والوظائف الأيضية ستعود على الأرجح بمجرد إزالة الرباط.
يتم استئصال جزء كبير جدًا من المعدة (حوالي 75%) في عملية تكميم المعدة، ويتشكل الجزء الباقي من المعدة على هيئة أنبوب ضيق (أو كم)، والذي يتصل بالأمعاء بشكل طبيعي. وبينما يقلل شكل الكم حجم المعدة مقارنة بحجمها الطبيعي، فإنها لا تزال أكبر بكثير من كيس تحويل مسار المعدة.	مضاعفات جراحة تكميم المعدة أقل من مضاعفات تحويل مسار المعدة، لكنها تتجاوز مضاعفات ربط المعدة. والمثير للاهتمام هو أنه على الرغم من أن جراحة تكميم المعدة أبسط من جراحة تحويل مسارها، فإن التغيرات التي تظهر على وزن الجسم والحساسية للأنسولين مشابهة جدًا للتغيرات التي تظهر مع جراحة تحويل مسار المعدة. لا يمكن إصلاح جراحة تكميم المعدة، مثلما هي الحال مع جراحة تحويل مسار المعدة ـ لكن يمكن عدم الحصول على فوائدها لدى أكثر من 30% من الخاضعين للجراحة إذا لم يتغير أسلوب الحياة[6].

الفصل السابع عشر

الخطة:
وضع الأبحاث قيد التطبيق

في هذا الكتاب، تمنيت أن أسلط الضوء على الاضطرابات الخطيرة والمزمنة التي يمكن أن تنشأ عن مقاومة الأنسولين، بالإضافة إلى تزويدك بالمعلومات عن أساليب التدخل التي تعالجها بفاعلية، ومع ذلك، لن يفيد كل هذا كثيرًا دون خطة تضع هذه المعلومات قيد التطبيق.

وكما تفهم الآن، فإن أغلب التغييرات المهمة التي تستطيع إحداثها تتعلق بأسلوب الحياة. وبعض هذه التغييرات واضحة؛ على سبيل المثال، إذا كنت تتعرض بانتظام لدخان السجائر، إما أن تبذل جهدًا أكبر للإقلاع عن التدخين وإما أن تبتعد عن البيئة التي يدخن بها الآخرون. وبعضها أكثر صعوبة؛ بالفعل، لا بد أن تدور الخطة اللازمة لعلاج حساسية الأنسولين لديك، وتقليل خطورة الأمراض المتعددة المنبثقة من مقاومة الأنسولين، حول النشاط البدني والطعام الذي تأكله بوجه خاص. وفي هذا الفصل، حولت استنتاجات جميع الأبحاث التي اقتبستها عن الحمية الغذائية والتمارين الرياضية، إلى إرشادات تستطيع اتباعها لإحداث تحسينات كبيرة في حساسية الأنسولين لديك. (ومع ذلك، أوصيك دائمًا بأن تناقش خطتك مع طبيبك الممارس الخاص، خاصة إذا كنت مصابًا بحالة مرضية).

أولًا، اكتشف وضعك

قبل بدء أي رحلة، تحتاج إلى معرفة مكانك ووضعك، فإذا كنت تخطط لإحداث بعض التغييرات في أسلوب حياتك لمنع مقاومة الأنسولين أو إبطال مفعولها، فأنت تريد أولًا أن تعرف مدى مقاومة جسدك للأنسولين. إذن، هل قمت باختبار مقاومة الأنسولين (انظر المقدمة) في بداية الكتاب؟ إذا لم تقم به، عد وقم به الآن، فهذا سيمنحك فكرة عامة عن مستوى الخطر الذي أنت معرض له.

تذكر، إذا أجبت "بنعم" عن سؤالين أو أكثر، يحتمل أن تكون مقاومًا للأنسولين. لكن لا تركز على هذه الأعراض لفترة طويلة، وبقدر ما قد يكون من المفيد أن نلاحظ ونتقصى الأعراض في الاختبار، فإنها بالكاد تسمح لنا بمعرفة حساسية الأنسولين العامة في جسدنا، ولتقييم أكثر تفصيلاً، تحتاج إلى قياس معدلات الأنسولين في جسدك.

بصراحة، لا توجد طريقة سهلة للقيام بهذا بنفسك؛ فلا يوجد اختبار وخز الإصبع يتم بالمنزل. لذلك ستحتاج إلى طلب اختبار دم في المعمل، وليس أي اختبار فحسب: فجميع اختبارات الدم في أثناء الصوم ستظهر مستوى الجلوكوز في دمك، لكن القليل منها سيكشف معدل الأنسولين في دمك. وحمدًا لله أن لديك بعض الخيارات. (هذه الخيارات تعتمد بشكل تام على مكان معيشتك؛ فبعض الدول تقوم بهذه الخيارات بشكل أسهل من غيرها).

أولاً، تستطيع طلب اختبار معدل الأنسولين في الدم من طبيبك، وغالبًا ما يغطي تأمينك الطبي هذا الاختبار، لكن ليس دائمًا (وأحيانًا ما يكون هذا سبب تردد طبيبك). إذا لم يغطِّ تأمينك الطبي النفقات، فإنه يمكن لمكتب طبيبك أن يخبرك بسعر الاختبار، لكنه عادة ما يكون أقل من 100 دولار في الولايات المتحدة الأمريكية حتى وقت تأليف هذا الكتاب.

وإذا لم يكن تأمينك الطبي يغطي اختبار الأنسولين أو أنك لا تريد الانتظار لأجل زيارة العيادة، تستطيع ببساطة أن تطلب إجراء الاختبار من نفسك، فهناك العديد من الشركات المنتشرة التي مكنت عملاءها من طلب اختبارات الأنسولين (واختبارات أخرى) إلكترونيًّا. وهناك بعض الأمثلة وهي شركات walkinglab.com و-labtes tonline.org (أنا لست تابعًا لأي شركة منهما). تشترك هذه الشركات مع الخدمات المحلية لاختبارات الدم لطلب الاختبار مباشرة؛ فأنت تذهب إلى مختبرك المحلي.

وتسحب عينة من دمك، وترسل لك الشركة النتائج. ويكلف الاختبار من 30 إلى 60 دولارًا.

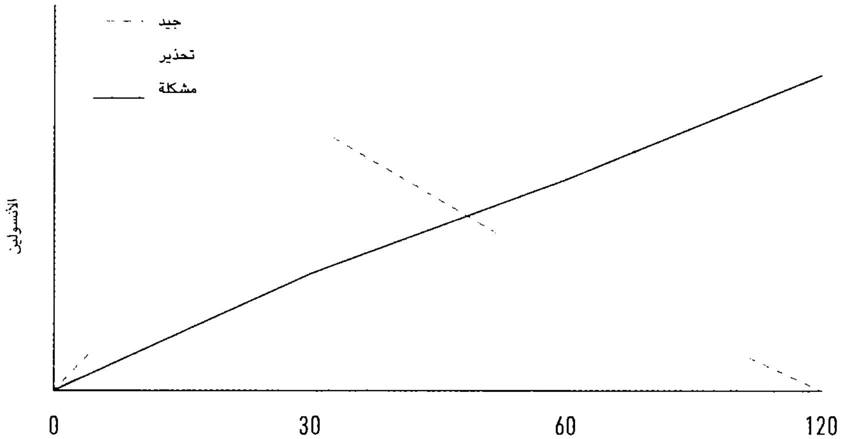
وللأسف، نظرًا لأن التركيز كان منصبًّا على الجلوكوز لفترة طويلة للغاية، لم يكن هناك توافق واسع في الآراء على معدلات الأنسولين. وبشكل مثالي، يجب أن تكون معدلات الأنسولين في دمك أقل من 6 ميكرو لكل ملليلتر من الدم تقريبًا. وفي حين أن 8–9 ميكرو لكل ملليلتر تقريبًا هو المتوسط للرجال والنساء، فإنه ليس من الجيد أن يكون المعدل "متوسطًا" في هذه الحالة؛ فالشخص الذي يقدر معدل الأنسولين في دمه بـ 8 ميكرو لكل ملليلر، تتضاعف خطورة إصابته بالنوع الثاني من السكري مقارنة بالشخص ذي معدل 5 ميكرو لكل ملليلتر[1].

أكثر من 18 ميكرو لكل ملليلتر	7ـ17ميكرو لكل ملليلتر	أقل من 6 ميكرو لكل ملليلتر

إذا استطعت معرفة معدل الأنسولين في أثناء الصيام فقط، جرب أن تقيس معدل الجلوكوز في الدم في الوقت ذاته، وفائدة هذا هي أنك تستطيع معرفة نتيجتك في تقييم النموذج الاستتبابي. وهذه معادلة صغيرة ومفيدة بها معدل كل من الجلوكوز الصيامي والأنسولين الصيامي؛ وبرؤية الأمر من المنظورين، يكون هذا أكثر توصيفًا من الاعتماد على الأنسولين فقط. وتتحدد القيمة رياضيًّا من خلال التالي: قيمة الجلوكوز (بالملليجرام /ديسيليتر) × قيمة الأنسولين (بالميكرو/ ملليلتر) مقسوم على 405 (بالنسبة للولايات المتحدة الأمريكية) أو قيمة الجلوكوز (بالملليجرام/ ديسيليتر) × قيمة الأنسولين (بالميكرو/ملليلتر) مقسوم على 22.5 (بالنسبة لباقي الدول الأخرى). ورغم أنه لا يوجد توافق آراء بعد على طريقة الحساب، فإن القيمة الأكثر من 1.5 تشير إلى مقاومة الأنسولين وعادة ما تعني القيمة فوق الـ3 أنك على وشك الإصابة بالنوع الثاني من السكري.

وبكل أسف، فإنه حتى تحليل الأنسولين الصائم قد يواجه بعض جوانب القصور - هناك بعض الأشخاص الذين قد يكون لديهم معدل الأنسولين طبيعيًّا في أثناء الصيام، ولكن استجابة الأنسولين لديهم للجلوكوز الغذائي ليست طبيعية. ولحل هذه المشكلة، استعن بمتخصص في الرعاية الصحية أو معمل أبحاث واشرب كوبًا صغيرًا بمعدل 75 جرامًا من الجلوكوز الخام، واسحب على الفور عينة من دمك كل 30 دقيقة

لمـدة ساعتين. هناك طريقتان لفحص الأنسولين[2]، لكن الطريقة الأبسط هي هذه: 1. إذا كان الأنسوليـن يزيد خلال 30 دقيقة ويهبط بثبات، فمن المحتمل أن تكون حساسًا تجاه الأنسوليـن ("جيد")؛ 2. إذا ارتفـع الأنسولين لديك فـي 60 دقيقة، بدلًا من 30 دقيقـة، احذر - فربما تكـون مقاومًا للأنسولين، وتتضاعف احتماليـة إصابتك بالنوع الثانـي من السكري 5 مـرات أكثر من الطبيعي ("تحذير")؛ وفـي النهاية، 3. إذا كان معـدل الأنسولين في جسدك يتصاعد بشكل تدريجي ويـزداد خلال 120 دقيقة، فأنت مقـاوم للأنسولين بالتأكيـد وأكثر احتمالًا للإصابة بالنـوع الثاني من السكري ("هذه مشكلة")[3].



هنـاك ملحوظة بخصوص هذا الأمر: إذا كنت مصابًـا بالنوع الثاني من السكري، ووصـف لك الطبيـب الأنسوليـن، تستطيـع أن تتقصى جرعـة الأنسوليـن اليومي في جسـدك كإشارة علـى التغييرات. وبشكل مثالي، يجب أن تتفقـد معدلات الجلوكوز في دمـك باستمرار. فـإذا كانت جرعـة الأنسوليـن الطبيعية تسفر عن معـدلات أقل من المعتاد لجلوكوز الدم، وذلك بعد اتخاذ بعض القرارات المتعلقة بتغيير أسلوب الحياة. فهـذه الجرعة أصبحـت عالية للغاية - ما يعني أنك صرت أكثـر حساسية للأنسولين. احترسـ: قد تتغير الأمور بسرعـة شديدة بمجرد أن تبدأ تغييـر حميتك الغذائية. في الحقيقة، في إحدى الدراسات حول تقييد الكربوهيدرات، اضطر مرضى النوع الثاني

مـن السكري المعالجون بالأنسوليـن أن يقللوا جرعة الأنسولين لديهم بمقدار النصف خلال يوم![4]

إذا لـم يتسنَّ لك قياس الأنسولين في جسمك بسهولة، فأمامك بضعة بدائل: أولًا، قِس ضغط الدم. فإذا نجحت في تخفيض معدلات الأنسولين في جسمك، فإن ضغط الـدم يجب أن يهبط خـلال بضعة أيام. ثانيًا، قس معدل الكيتونات في جسدك. بشراء مقياس الكيتونات، يمكنـك أن تعرف طريقة ضبط الأنسوليـن، وإن كان بطريقة غير مباشـرة، فبقدر ما تبـدأ الكيتونات الزيادة، يبدأ الأنسوليـن الهبوط، وقد يتطلب هذا بضعة أيام. تذكر أيضًا أن أي حمية غذائية تبقي الأنسولين منخفضًا، ستزيد أيضًا من إفـراز الكيتونات من الكبد؛ وهذه العملية مـن توليد الكيتون هي حالة طبيعية، بل حتى صحيـة، يستخدم فيهـا الجسد الدهون بمعدل مرتفع للغايـة، لدرجة أن بعض الدهون تتحـول إلى كيتونـات. وسيستخدم الجسـم - خاصة الدماغ - معظـم الكيتونات لأجل توليـد الطاقة، لكننـا أيضًا سنطرد بعضها فـي تنفسنا وبولنا، وبسبـب هذا، تستطيع قياس الكيتونات في جسدك بعدة طرق. الطريقة الأدق - والأكثر تكلفة - هي شرائط اختبـار كيتون الدم، التـي تكلف دولارًا لكل شريط، والطريقـة الأرخص هي استخدام شرائـط اختبار البـول، التي تكلف بضعة سنتـات لكل شريط، والطريقـة الأخيرة هي جهـاز تحليـل الكيتون بالتنفس، التي تقـع في مرتبة وسط بين كل مـن الطريقتين من حيث التكلفة، وكل هذه الطرق لها عيوب ومميزات تضعها في الاعتبار حين تختار هذه الطريقة.

يجـد العديـد من الناس أنـه من المحفز كثيـرًا أن تقيس الكيتونـات لتحديد مدى جودة تخفيضهـا لمعدل الأنسولين عبر التغييرات الغذائية. ورغم أن هذا يعتمد بشكل كبيـر علـى الشخص، فإنـه إذا كان معدل الكيتونات في الدم حوالـي 1 مللي مول، فإن معـدلات الأنسولين ربما تكون أدنى من 10 ميكرو/ملليلتر، وهذا معدل رائع للأنسولين في البداية، وللأسف، فإن استخدام الكيتونات كمؤشر لتغييرات الأنسولين يصبح أقل فائدة على مدار الوقت: قد لا تهبط معدلات الأنسولين في الدم أكثر، لكن مع التغيرات الغذائية المستمرة، يمكن للكيتونات أن تستمر في الصعود بشكل طفيف، وحتى تصبح هنـاك طريقة متاحة لقياس الأنسولين في المنزل، فإن هذه هي الطريقة الأسهل التي تتبعها بنفسك لمعرفة معدل الأنسولين لديك (بشكل عكسي).

وجهتك تعتمد على نقطة انطلاقك

إذا استطعت أن تقيس معدل الأنسولين لديك، فستكون لديك فكرة عن وضعك الحالي. وهذا يمنحك فكرة عما ستفعله تاليًا، والذي سنوضحه لاحقًا.

إذا كانت معدلات الأنسولين منخفضة (أقل من 6 ميكرو/ ملليلتر تقريبًا أو 41 بيكو مول/لتر تقريبًا)، افترض بأمان أن حالتك الصحية جيدة، وحساسية الأنسولين قوية. وهذا يعني أحد أمرين، إما أنك تتخذ قرارات ذكية بخصوص أسلوب حياتك، وإما أنك صغير السن بما يكفي لعدم التأثر سلبًا بقراراتك السيئة (حتى الآن).

إذا كان معدل الأنسولين لديك مرتفعًا نسبيًّا (7-17 ميكرو/ملليلتر أو 48- 118 بيكو مول/لتر)، يجب أن تبدأ إحداث التغييرات، خاصة في الطعام الذي تتناوله ومدى تواتر تناولك له.

في حالة ارتفاع معدلات الأنسولين في جسمك (أكثر من 18 ميكرو/ملليلتر أو 125 بيكو مول/لتر)، تحتاج إلى إحداث التغييرات اليوم؛ وفي المرة التالية التي تأكل فيها. ابدأ التعديلات التي سنناقشها بعد وقت قصير.

مارس التمارين الرياضية لزيادة حساسية الأنسولين

كما رأينا في الفصل الرابع عشر، فإن استخدام عضلاتك بالغ الأهمية في محاربة مقاومة الأنسولين، فإذا لم تكن تمارس التمارين الرياضية بالفعل، قد يكون من الصعب معرفة نوع التمارين المناسب لك وطريقة دمجه في حياتك، وأفضل شيء تستطيع فعله هو عدم السماح للأمر بإثارة قلقك. وسنكتشف بعض الطرق المفيدة للبدء لاحقًا.

ما التمارين التي تجب ممارستها؟

هناك فائدة لأي نوع من التمرين، سواء كان تمرينًا هوائيًّا أو تمرين مقاومة، رغم أن تمرين المقاومة قد يقدم تحسينات أكبر في حساسية الأنسولين في الوقت الذي ستقضيه في ممارسته. ومع ذلك، قبل أن أواصل حديثي، أشعر بأنني مضطر بأن أكون صريحًا معك في هذه الحالة: التمرين الأفضل للمساعدة على تحسين الأنسولين لديك (أو تحقيق أية نتيجة صحية أخرى) هو التمرين الذي *ستمارسه* بالفعل.

فكّر في الأمر بهذه الطريقة. إذا اقتنعت أنك يجب أن ترفع الأثقال ثلاث مرات في الأسبوع لتقليل معدل مقاومة الأنسولين، لكن الصالة الرياضية الأقرب إليك على بعد 30 ميلًا، سيكون لديك عذر أكثر من كافٍ لعدم قطع تلك المسافة... وقد ينتهي بك الأمر بعدم فعل شيء. مع ذلك، إذا قررت أن تمشي أو تركض عبر حيك، رغم أن هذا قد لا يكون "مفيدًا" على الورق بقدر تمرين المقاومة، فهناك معوقات أقل بكثير لمنع هذا من الحدوث (بناءً على حيك!) ومن المرجح أنك ستمارسه. لذا، حين تلتزم بنظام رياضي، ستحتاج إلى تحديد أوجه القصور الحقيقية في موقفك (بخلاف الأعذار) وتتصرف وفقًا لهذا.

ومع ذلك، فإن كلًّا من التمارين الهوائية وتمارين المقاومة تعد من أساليب التدخل الفعالة لزيادة حساسية الأنسولين، وإذا سارت الأمور كما تريد، يجب أن يتضمن نظامك الرياضي هذين النوعين من التمارين.

باختصار: التمرين الهوائي هو أي نشاط يسعى لتدريب الأجهزة القلبية الوعائية والتنفسية، وبوجه خاص، زيادة معدل ضربات القلب والتنفس. يمكن أن يتحقق هذا بطرق عديدة، بما فيها، الطرق الأكثر شيوعًا، الركض أو ركوب الدراجة المتحركة/ الثابتة، أو السباحة.

تجبر تمارين المقاومة العضلة على الانقباض باستمرار، أو إبقاء وضعية ضد المقاومة بهدف إنماء قوة العضلات (والعظام). وللمبتدئين، هناك بعض التمارين الموصوفة أدناه قد تكون غير مألوفة؛ وتمارين المقاومة لها منحنى تعلم. وأوصي بشدة بأن تطلع على المصادر الإلكترونية أو - إذا كنت تستطيع تحمل التكلفة - استعن بمدرب لمساعدتك على أن تصبح على دراية بتمارين متنوعة وحركات ملائمة.

أولًا، الطريقة الأكثر عملية وفائدة لممارسة تمارين المقاومة هي "التعقيد". بشكل مثالي، تتألف تمارين المقاومة من تمارين مركبة تتضمن مجموعات تكميلية للعضلات (العضلات التي تدعم العضلات المستهدفة، وبالتالي يتم دمجها في التمرين أيضًا) تتبعها حركات واقعية. وفائدة هذه الطريقة هي أنك تدرب العضلات لتستخدمها بطرق تخدم الحياة اليومية، بخلاف الحركة المصطنعة، وهناك مثال على الحركة المصطنعة، وهو تمرين العضلة ذو الرأسين الشهير، حيث يرفع الشخص ويخفض الثقل (الدمبل) بثني مرفقه، وهذه الحركة ليس لها أي استخدام تقريبًا في العالم

الواقعي وغرضها الوحيد - سواء كان الشخص يدرك هذا أم لا - هو أن تجعل قياس قميصك أكثر إحكامًا حول الجزء العلوي من ذراعيك.

ولتسمح لتمارين المقاومة بأن تولد جسمًا أقوى وأكثر قدرة وتعالج مقاومة الأنسولين، قسِّم تمارين رفع الأثقال إلى حركتين رئيسيتين: الدفع والجذب، فهذه الخطة البسيطة ظاهريًا وتسمح للتمرين بأن يتبع حركة طبيعية ويعزز نموًّا ملائمًا وتكميليًّا للعضلة - العضلات التي تعمل بشكل طبيعي تصبح أقوى معًا. وعلى سبيل المثال، عضلات الذراع ذات الرأسين القوية عديمة الجدوى إذا كانت عضلات ظهرك ضعيفة، لأن كل حركة واقعية تتضمن العضلات ذات الرأسين (أي، أي وقت ينغلق فيه المرفق)، تتضمن الظهر.

ثانيًا، إذا لم يكن متاحًا لك التمرن في صالة الألعاب الرياضية، دبِّر أمرك بما لديك في أرجاء منزلك، وسواء كنت تمارس تمارين الضغط وتمارين القرفصاء باستخدام المقعد أو ترفع حاويات الحليب المليئة بالماء أو تمارس تمارين البطن، فإنك تستطيع أن ترهق العضلات بهذه التمارين الرياضية "المنزلية" أيضًا. إذا سمحت ظروفك، أود أن أوصي بشراء مقعد رفع أثقال ومجموعة من الأثقال التي تلائم قوتك (ستتوسع في هذا الأمر على مدار الوقت).

ثالثًا، تمارين المقاومة متاحة للجميع. تتجنب بعض النساء تمارين المقاومة بسبب الخوف من أن تصبح عضلاتها متضخمة للغاية؛ ولأغلب النساء، هذا لا يحدث ببساطة. حين يمارس الرجل تمارين المقاومة إلى حد الإرهاق في كل مجموعة. سيصبح أقوى وستكبر عضلاته (بشكل كبير). وحين تمارس المرأة تمارين المقاومة إلى حد الإرهاق، ستصبح أقوى وستنمو عضلاتها قليلاً ويصبح شكلها أكثر تحديدًا. لماذا يوجد فرق في حجم العضلات بين الرجال والنساء رغم الجهود المتشابهة وذات الصلة في التمارين؟ إنها الهرمونات — كلا الجنسين لديه مجموعة من الهرمونات المختلفة في الدم التي تحدد الآثار البنائية (النمو) للعضلة مع تمارين المقاومة. ومع ذلك، وبغض النظر عن التحسن في الحجم والقوة، فإن ممارسة تمارين المقاومة لمدة 60 دقيقة في الأسبوع يمكن أن يحسن مقاومة الأنسولين أكثر من ممارسة التمارين الهوائية لمدة 60 دقيقة[5].

هل تخصص يوم لتمارين الذراعين؟

قليل من الناس هم من يمتلكون الوقت الكافي لتكريسه للتمارين التي تركز حصريًا على العضلات ذات الرأسين (مقدمة الذراع) وثلاثية الرؤوس (خلف الذراع)، وهذا أمر جيد. اسمح لهذه العضلات بأن تتمرن بينما تستخدمها بطبيعة الحال، أثناء حركات الدفع (العضلات ثلاثية الرأس) والسحب (العضلات ثنائية الرأس). وعلى أي حال، ما الضير في أن يكون لديك عضلات ثلاثية الرأس قوية إذا كانت أكتافك وصدرك ضعيفين؟ فلن تكون أكثر قدرة على النهوض من المقعد أو من فوق الأرض.

الأشيع هو أن الناس يمارسون تمارين الذراعين إما لأنهم لا يمتلكون المعرفة الكافية (أمر مقبول) أو أنهم يريدون أن يتباهون (غير مقبول، لكنه من السهل التباهي بالذراعين مقارنة بالساقين). إذا كان لديك وقت كافي للتركيز على العضلات غير المفيدة نسبيًا (بمعزل عن باقي العضلات) للذراع، فمن الأفضل أن تقضي وقتًا أطول لتمرين ساقيك وجذعك.

تذكر: الأصدقاء الأوفياء لا يسمحون لأصدقائهم بتفويت اليوم المخصص لتمارين الساقين.

هناك العديد من المراجع المفيدة التي تساعدك على البدء في أن تصبح أنشط بدنيًّا وتدرب جسدك على أن يصبح أكثر حساسية للأنسولين، وهناك دليل إرشادي مفيد للغاية وهو كتاب *Get Strong* للأخين اللائقين بدنيًّا (والمبهجين)، "آل كافادلو" و"داني كافادلو"، أو قناة اليوتيوب الخاصة بـ"جيري تيكسيرا"، ولمساعدتك على أن تبدأ على الفور، أدرجت لك خطة بسيطة للتمارين الرياضية في الملحق أ.

كم مرة؟ ولأي فترة؟ ومتى يجب أن أمارس التمارين الرياضية؟

إذا استطعت، يجب أن تنخرط في النشاط البدني لستة أيام في الأسبوع، مخصصًا يومًا واحدًا للراحة الحقيقية للسماح للجسد باستعادة نشاطه. وبناءً على نوع التمارين الرياضية، فإنك ستحتاج إلى تنويع التمارين الرياضية اليومية لمنع الإصابات نتيجة فرط الاستخدام أو لضمان التعافي الملائم لعضلات محددة.

أنـا أعتبـر أن 20 دقيقة هـو وقت كاف لتحقيـق فائدة بارزة، وعندمـا يكون الوقت محدودًا (20 دقيقة تقريبًا)، فإن كثافة النشاط أهم. إن أمكن، فإن الفترة المتراوحة من 30 إلى 40 دقيقة هي فترة جيدة لتتأكد أنك أكملت تمامًا نظام التمارين في اليوم. وأنـا أهـدف شخصيًّا لـ40 دقيقـة - أي شيء أكثر من ذلك يجعلنـي أشعر كما لو أنني أخلط بين أولوياتي (أي، قضاء الوقت مع العائلة، إلخ).

إن وقـت جلسـة التمارين الرياضية خـلال اليوم لا يهم بقدر إتمامهـا بالفعل؛ فلا توجد هناك فائدة محددة للتمارين في الصباح مقابل فترة ما بعد الظهيرة أو المساء. ومـع ذلك، فـإن الأشخاص الذين يمارسـون التمارين الرياضية فـي الصباح عادة ما يجـدون أمـورًا أقل يمكن أن تعوق ممارستهم التماريـن الرياضية في السادسة صباحًا مقارنة بالسادسة مساءً.

ما مدى الكثافة التي يجب أن يكون عليها تمريني الرياضي؟

قـد تكون كثافـة تمارينك الرياضية أكثـر أهمية لتحسين حساسيـة الأنسولين مقارنة بـأي متغيـر آخر، بما في ذلـك مدتها[6]. هناك تحذير مهم: لا تحـاول القيام بأكثر مما تستطيـع. فحيـن تمارس التمارين عاليـة الكثافة، فمن الضـروري أن تبدأ بشكل سهل وتدع جسدك يتأقلم وتزيد تدريجيًّا من كثافة التمارين.

وبالنسبـة للتمارين الهوائية، فإن التماريـن عالية الكثافة تتحقق ببساطة بممارسة التماريـن بقوة أكثر، وهناك طريقة مثالية لفعل هذا، وهـو التمرين المتواتر، حيث إن دقيقة مـن التمرين منخفض الكثافة تتبعها دقيقة مـن التمرين ذي الكثافة القصوى، الـذي يتم تكراره للمـدة التي ترغبها؛ لذا علـى سبيل المثال، إذا اختـرت أن تركض، لا تضبـط ساعتـك على 35 دقيقة فحسب وتركض بسعـادة. وبدلًا من هذا، أبقِ عينيك علـى ساعتـك لتدمج الفتـرات المتناوبة من الركض الخفيف مع فتـرات من الركض الشديد.

وبالنسبة لتمارين المقاومة، تستطيع أن تحقق الكثافة الأعلى بممارسة كل مجموعة إلى حد الإرهاق التام. وبعبارة أخرى، في كل مرة تبدأ فيها تمرينًا رياضيًّا، استمر في هذا التمرين الرياضي، بغض النظر عن عدد المرات المطلوبة (أي، التكرارات)، إلى أن تصـل إلى عدم القدرة علـى أن تقوم به مجددًا، وبالمثـل بالنسبة للتمرين الهوائي عالي الكثافة، فإنه مرهق بحق، لكنه أساسي لتحقيق الفائدة القصوى للأنسولين. في

الحقيقــة، يمكن لقليــل من التمارين الرياضية التي تؤدى مــرة واحدة إلى حد الإرهاق التام، أن تكون كافية لتحسين مقاومة الأنسولين[7].

هنــاك فائدة رئيسيــة لزيادة الكثافــة في التماريــن الهوائية وتماريــن المقاومة ، وهــو أنها تجعل كل نــوع من التمرين أشبه بالآخــر. وتمامًا كمــا أن التمارين المتناوبة بشــكل أكثر كثافة خلال التمرين الهوائي ترهق وتقوي العضلات المستخدمة على نحو أوفــى، فهكــذا تمارين المقاومــة الأكثر كثافــة، خاصة مع أوقات الراحــة الأقصر بين المجموعات، تؤثر بشدة على الجهاز القلبي الرئوي.

الطعام الذي يخفض مستوى الأنسولين

والآن أتينــا إلــى ما قد يكون أهم تغيير فــي أسلوب الحياة تستطيــع إحداثه، فالحمية الغذائيــة الأهــم علميًّا لتحسيــن مقاومة الأنسولين هــي الحمية التي تبقــي الأنسولين منخفضًــا. فـكل ناحية من حميتك الغذائيــة - ما تأكله ومتى تأكلــه - هي وسيلة لهذه الغايــة، وبينما تتبنى التغيرات الغذائية لتصبح أكثر حساسية للأنسولين وتساعد على السيطــرة على صحتك، إليك ركائزي الأربع بالغة الأهمية التي تشكل أساسًا لأي خطة ذكية:

1. اضبط معدل الكربوهيدرات.
2. ضع الأولوية للبروتينات.
3. تناول الدهون بكثرة.
4. راقب الساعة.

كدليــل على مــدى فاعلية هذه التوصيــات التي تبدو بسيطة، دعنــي أشارك تجربة حديثة أجريناها في معملي، فبالتعاون مع عيادة محلية، جعلنا 11 امرأة مصابة بالنوع الثانــي من السكري تتبع هــذه التعليمات لمدة 90 يومًا. ومع عــدم التغيير في التمارين الرياضيــة ودون عــد السعــرات الحرارية، وبشكل ملحــوظ، دون استخــدام أي أدوية، اختفى مرض النوع الثاني من السكري[8].

اضبط معدل الكربوهيدرات

هذا هو أول وأهم مبدأ من أجل ضبط معدل الأنسولين بفاعلية.

نظرًا إلى الفوارق الأيضية الكامنة بين كل الناس، فإنه لا يمكن ببساطة وضع إستراتيجية تناسب الجميع. ويمكن أن تتنوع تركيبتك المثالية من العناصر الغذائية الكبرى (أي نسبة السعرات الحرارية من الدهون والبروتينات والكربوهيدرات)، لكن مهما كان التوازن المناسب لك، فإن الكربوهيدرات ستمثل جزءًا أصغر بكثير من الحمية الغذائية، مقارنة بنسبتها في "الحمية الغربية" التقليدية وواسعة الانتشار (عادة ما تتراوح نسبة الكربوهيدرات ما بين 50% - 60% تقريبًا). وهذا أمر جيد، فنحن نتطلع لتغيير التوجهات التي أحدثتها هذه الحمية الغذائية.

إذا أجبت بـ"نعم" عن سؤالين أو أكثر من الأسئلة في "اختبار مقاومة الأنسولين" في بداية الكتاب (المقدمة)، فأنت أقل تحملًا للكربوهيدرات، وبالتالي، ستحتاج إلى أن تكون أكثر حرصًا في نوع ومقدار الكربوهيدرات التي تأكلها. إذا أجبت بـ "نعم" عن سؤال واحد أو لم تجب عن أي سؤال على الإطلاق، سيكون لديك مجال أكبر للكربوهيدرات في حميتك الغذائية. وتعود أسباب هذا المجال الأكبر إلى احتمالية احتياج جسدك لتوليد المزيد من الأنسولين، وإبقاء معدلاته أعلى ولفترة أطول لتنقية دمك من الجلوكوز بعد الأكل. تذكَّر أنه في حين أن الكربوهيدرات تثير زيادة قوية في الأنسولين (رغم أن هناك نطاقًا واسعًا؛ فالبروكلي له أثر ضعيف، في حين أن رقائق البطاطس سيكون لها أثر كبير)، فإن البروتينات سيكون لها التأثير الأدنى، والدهون الغذائية لن يكون لها أي تأثير. ومع وضع هذا في الاعتبار، إليك بعض النطاقات العامة للعناصر الغذائية الكبرى (النسب المئوية للسعرات الحرارية من الدهون والبروتينات والكربوهيدرات) التي قد تكون مفيدة، بينما تضع خطة غذائية جديدة لعلاج أو منع مقاومة الأنسولين.

- إذا أجبت بـ"نعم" عن سؤالين أو أكثر: 70% تقريبًا من السعرات الحرارية من الدهون، و25% من السعرات الحرارية من البروتينات، و5% من السعرات الحرارية من الكربوهيدرات.
    - أقل بشكل عام من 50 جرامًا للكربوهيدرات في اليوم.
- إذا أجبت بـ "نعم" عن سؤال واحد: 65% تقريبًا10%-25%.

- أقل بشكل عام من 75 جرامًا من الكربوهيدرات في اليوم.
- إذا لم تجب بـ"نعم" عن أي سؤال (ولا تريد فعل ذلك)، فلديك حرية أكبر في النسب المئوية: 55% - 20%-25% أو 55% - 15%-30%
- أقل بشكل عام من 100 جرام من الكربوهيدرات لكل يوم (أو أعلى، بما يتوافق مع صحتك ونشاطك البدني).

ضع في الاعتبار أن هذه النطاقات قد تتطلب بعض التعديل من جانبك - لا يقصد بهذه الأرقام أن تكون "نهائية"، ولاحظ أن تناول كمية أقل من 50 جرامًا من الكربوهيدرات لكل يوم يرجح أن يولد الكيتونات عند أغلب الناس. إذا لم تكن مرتاحًا بشأن هذا، وتشعر بقوة أنك تحتاج إلى المزيد من الكربوهيدرات، ابذل كل الجهود للتركيز على الخضراوات والفواكه منخفضة الحِمل الجلايسيمي. وهناك أمر لكم جميعًا تضعونه في الاعتبار: أنت لا تحتاج لأن تكون مصابًا بفرط كيتون الجسم لتستمتع بالفوائد المزيدة لحساسية للأنسولين للمنهج مقيد الكربوهيدرات.

حين يتعلق الأمر بالفواكه والخضراوات، اسع لتحقيق توازن بين الكربوهيدرات والعناصر الغذائية - اختر الأطعمة عالية العناصر الغذائية ومنخفضة الكربوهيدرات. احرص على تجنب الإفراط في تناول الخضراوات عالية النشويات، مثل القرع والبطاطس؛ والفواكه عالية السكريات، مثل الموز والأناناس والتفاح. إليك بعض الفواكه والخضراوات الجيدة (متوسط حجم الحصة 100 جرام؛ مقتبس من موقع www.ruled.me):

الفواكه والخضراوات التي لا تزيد الأنسولين	الدهون (بالجرامات)	صافي الكربوهيدرات (بالجرامات)	البروتينات (بالجرامات)
الكرنب	0	6	2
القرنبيط	0	6	5
البروكلي	1	7	5
السبانخ	0	1	3
الخس الروماني	1	2	2
الفلفل الحلو	0	5	1

الفاصوليا الخضراء	0	4	2
البصل	0	12	2
التوت الأسود	1	8	2
توت العليق	1	8	2

هنــاك مصدران يمكنهمــا أن يساعداك على إحداث تغييــرات غذائية متوافقة مع الأنسوليــن. المصــدر الأول فــي الملحق ب من هــذا الكتاب، الذي يحتــوي على قائمة مفصلــة بالطعام، والثاني هو قاعدة بيانات إلكترونية للأطعمة مع الحِمل الجلايسيمي الخاصــ بها، ويمكنك أن تجد هــذه القاعدة على الموقع الإلكترونــي https://www.health.harvard.edu/diseases_and_conditions/glycemic_index_and_glycemic_load_for_100_foods . تذكَّــر الإرشــادات العامــة لاستخــدام الحِمــل الجلايسيمي:

الحِمل الجلايسيمي	التقييم	الأمثلة
أقل من 15	جيد	الخضــراوات الورقيــة مثل الســبانخ والكرنب الأجعد والخضــراوات الأخــرى غير النشــوية مثــل البروكلي والقرنبيط والفلفل والخيــار والمزيد؛ الفواكه الدهنية مثــل الأفــوكادو، والزيتــون؛ والبيــض؛ وأي نوع من اللحوم والزبدة والجبن والكريمة الحامضة.
16-30	احذر	الزبــادي الطبيعــي والحليــب كامــل الدســم والتوت والفواكه الحمضية وأغلب المكســرات، وأنواع محددة مــن الخضراوات قليلة النشــوية مثل الجــزر والبازلاء والعدس وأغلب الحبوب.
أكثر من 30	خطر	جميــع الأطعمــة المعالجــة تقريبًا والعصائــر وأنواع الخبــز والمقرمشــات وحبــوب الإفطــار والمثلجــات والفواكه السكرية مثل الأناناس والموز.

وبجانــب هــذه الفكرة العامــة المتعلقة بضبط معــدل الكربوهيــدرات، إليك بعض الأفكار الإضافية لتضعها في اعتبارك:

1. لا تتنــاول الكثير من السكريات! فأي خطة غذائيــة تزيد من حساسية الأنسولين سيكون بها القليل من السكريات، وهذا في الغالب يقر بأن السكر متوافر في شتى الأشــكال، ســواء كان "قصب السكــر" أو "عصير القصب المبخــر" أو "شراب الذرة عالــي الفركتوز" أو "شراب الأرز البنـي" أو غيــر ذلك، فجميعها سكريات ضــارة. وتستطيع أن تجـد الأنواع الخالية من السكر للأطعمــة الأكثر شيوعًا في منزلــك، فأعر انتباهك الشديد نحو أطعمة مثــل الصلصات والتوابل والكاتشب وزبــدة الفول السوداني وما إلى ذلك. من منــا يريد السكر في هذه الأطعمة على أي حال؟ حين تتذوقها، لن تعرف الفارق بينها وبين مثيلاتها التي لا تحتوي على سكــر، وحين يتعلق الأمر بالاستمتاع بالحلوى بحــق، فأنا أشجعك على الاقتصار علــى نوع واحد من الحلوى لكل أسبوع، أو على إيجاد طريقة لطهي أو شراء أنواع بها كربوهيدرات أقل.
2. كــن ذكيًّا عنــد تناول النشويــات! الكربوهيدرات عناصر غذائيــة كبرى ومتنوعة بشــكل هائل، وكلمــا كانت طبيعية، كان هذا أفضل. وهنـــاك قاعدة عامة تساعد علــى تجنب أسوأ الكربوهيدرات، وهي أنه إذا جــاءت في حقيبة أو صندوق عليه رمز شريطي، فيحتمل أن تكون كربوهيدرات سيئة، فتجنبها.
3. لا تشــرب الكربوهيدرات. هنــاك فارق كبير في استجابــة الأنسولين حين تشرب عصيــر الفاكهــة مقارنة بتناول ثمــرة فاكهة، وحيــن تنزع أو تعــدل الألياف في الفاكهــة، فإنــك تحصل علــى الفركتوز الخام بخــلاف الفركتــوز المضاف إليه مقدار ملائم من الألياف. وهذا الوجود للألياف الطبيعية في الفاكهة يقلل بشكل كبير من استجابة الأنسولين للفاكهة[9].
4. حيثمــا تستطيع، ابذل جهــدًا للتركيز على المزيد مــن الكربوهيدرات المخمرة، مثل تناول مخلل الملفوف الخام أو الكيمتشي مع وجبة يوميًّا؛ انظر التالي لمعرفة المزيــد عــن الأطعمة المخمرة، وبالنسبة لمن لا يحصــل على أي أطعمة مخمرة تقريبًا ولا يخطط لتعديل طعامه بما يكفي لضمها، فهناك إستراتيجية سهلة وهي شــرب خل التفاح كل يوم. وأيًّا ما كانت وجبتك الأكثر احتواءً على الكربوهيدرات في اليوم، اسبق هذه الوجبة بتناول مقدار يتراوح ما بين ملعقة طعام إلى ملعقتي طعام من خل التفاح الخام غير المقطر (مثل خل براج).

المُحليات الصناعية

نظرًا لوجود عدد لا حصر له من أنواع المُحليات غير الغذائية، فمن الممكن أن تستمتع بطعام حلو دون ارتفاع مستويات الجلوكوز والأنسولين. احذر من طريقة شــراء محلياتك إذا خططت لاســتخدامها في الخبز أو الطهي. في العموم، إذا كانت المحليات تأتي على هيئة مســحوق، فإنها يمكن أن تحتوي على مكونات غنية بالجلوكوز، مثل المالتوديكسترين، والتي تبطل الهدف من المحلي، وهو عدم رفع مســتويات الأنسولين بشكل حاد. إليك لائحة من المحليات وطريقة تأثيرها على الأنسولين.

المحلي	تأثيره على الأنسولين بمفرده	تأثيره على الأنسولين مع الكربوهيدرات
السكرالوز	معدوم	متزايد
الأسبرتام	معدوم	غير واضح، ربما متزايد
الستيفيا	معدوم	معدوم
الأسيسولفام- ك	غير واضح، محتمل	غير واضح، ربما متزايد
الزيليتول	منخفض	منخفض
إريثريتول	معدوم	معدوم
أنواع أخر من السكر الكحولي	متنوع، محتمل	متنوع، متزايد على الأرجح
مستخلص فاكهة لو هان جوه	معدوم	معدوم

فوائد الأطعمة المخمرة

إن وســائل الراحــة الحديثة نعمــة بكل الطرق، لكن مــن الغريب أنه ربما نتــج عن التبريد عواقب غيــر مقصودة تتعلق بالطريقــة التي نهضم بها الأطعمــة ونؤيضها في النهاية. وقبل أن نكتشــف تقنيــة تخزين الطعام في درجة حــرارة 3.8 مئوية لمنعها من التعفن، كانت العديد من الأطعمة والمشروبات، بقصد أو دون قصد، تتخمر.

تتضمن عملية التخمير هضم البكتيريا للسكريات (الفركتوز واللاكتوز والجلوكوز، إلخ) وإنتاج أحماض (تعطي طعمًا لاذعًا قليلًا)، وثاني أكسيد الكربون (الذي يمنح المشروبات بعض الفقاعات أو يمنح الطعام بعض المسامات) وربما الكحول (المتراوح ما بين مقادير منخفضة إلى عالية، بناءً على طبيعة وفترة التخمر). فالمنتجات الكيميائية مثيرة للاهتمام لكن ما يتم فقدانه ـ وليس اكتسابه ـ خلال عملية التخمير هو المهم للغاية في اكتشاف فوائد الأطعمة المزيدة لحساسية للأنسولين.

حين تخمر البكتيريا الطعام، مثل الحبوب، فإنها لا تتغذى على المقادير المنخفضة للدهون أو البروتينات، لكن بالأحرى تتغذى على النشويات؛ والجلوكوز. ولهذا، عندما تتغذى البكتيريا على النشويات الموجودة في الأطعمة المتخمرة، فإنها تساعدنا عن طريق تخفيض مقدار السكريات التي نتناولها، وبالتالي تخفض آثار الطعام على جلوكوز الدم والأنسولين؛ لذا فإننا لدينا اثنتان من الفوائد البارزة المزيدة لحساسية للأنسولين حين نتناول طعامًا مخمرًا: نستهلك نشويات أقل مقارنة بالأطعمة غير المخمرة؛ ونهضم بكتيريا مفيدة يمكن أن تقوم بدور المعينات الحيوية في أمعائنا.

من المفاجئ أن يكون خل التفاح الخام من الأطعمة المخمرة الفعالة. فقد اكتشفت دراستان أن تناول ملعقة طعام أو ما شابه من خل التفاح مع وجبة نشوية يساعد على تقليل تأثير الجلوكوز والأنسولين في هذه الوجبة عند الأشخاص المقاومين للأنسولين[10] وقد يساعد عمومًا على تحسين ضبط الجلوكوز في مرض النوع الثاني من السكري[11]. وأيضًا، يساعد تناول ملعقتين من خل التفاح الخام في المساء، على ضبط معدلات الجلوكوز في الصباح التالي، حين توشك معدلات الجلوكوز على الارتفاع[12]. (ولهذا أوصي بتناول ملعقتين من خل التفاح المخمر في كوب كامل من الماء كل صباح ومساء).

خبز العجين المخمر، الذي تسمح فيه البكتيريا الطبيعية للخبز بأن يرتفع بمرور الوقت دون الحاجة للخميرة "سريعة المفعول" واسعة الانتشار، هو من مخلفات الأطعمة المخمرة في الغرب. ويتمتع الأشخاص المصابون بمقاومة الأنسولين الذين يتناولون خبز العجين المخمر بدلًا من الخبز العادي، بانخفاض معدلات الجلوكوز والأنسولين في الدم[13]. والأكثر من هذا، أن خبز العجين المخمر تأثيره منخفض للغاية على جلوكوز الدم مقارنة بالخبز الطبيعي، حتى حين يكون مكونًا من الحبوب ذاتها[14].

إذا كنت في السوق لشراء خبز العجين المخمر، انتبه جيدًا: هناك العديد من الأنواع المزيفة لهذا الخبز. وأغلب خبز "العجين المخمر" في المتجر الكبير في مدينتك هو خبز طبيعي مضاف إليه الخل ليحاكي الطعم اللاذع لخبز العجين المخمر. سيكون مكتوبًا على عبوة خبز العجين المخمر الحقيقي ـ الذي نادرًا ما يباع في المتاجر الكبرى ـ "العجينة المتخمرة" بين المقادير؛ وعادة ما يباع في المتاجر المتخصصة أو متاجر الطعام الصحي، والأمر يستحق أن تذهب بشكل خاص لشرائه من هناك.

ورغم أن الزبادي يظل بطريقة ما جزءًا من حميتنا الغذائية، فإن الحليب المخمر أو "الحامض" (ملحوظة: هو ليس كالحليب الفاسد!) شبه نادر الآن كأحد المقادير، رغم أن الأشكال المتنوعة التجارية من الفطر الهندي بدأت العودة إلى السوق. وكما في خبز العجين المخمر، فإن بكتيريا الزبادي تأكل اللاكتوز (سكر الحليب) من الحليب بشكل انتقائي، تاركة دهون الحليب والبروتينات لنا. من المثير للاهتمام أن منتجات الألبان الحامضة هذه تمثل جدار حماية بارزًا ضد مقاومة الأنسولين: فهي لا تخفض من أعباء الجلوكوز والأنسولين في الحبوب والأطعمة الأخرى حين تستهلك مع الوجبة فحسب[15]، لكنها أيضًا تحسن من السيطرة على الجلوكوز على المدى الطويل[16].

وعلى النقيض من الغرب، فإن المطبخ الشرقي استمر في تقدير الأطعمة المخمرة بشكل أكثر صحة. ربما الطعام الأكثر شهرة من بينها هو الكيمتشي، والذي هو عبارة عن خليط من الخضراوات المخمرة، ومن المؤكد أن تناول الكيمتشي يساعد على تخفيض معدلات الجلوكوز والأنسولين عند الأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين[17]. والأكثر من هذا أن هذه الدراسة قارنت تأثيرات الكيمتشي الطازج بتأثيرات الكيمتشي الذي مر على صنعه 10 أيام، ما يشير إلى أنه ليست الخضراوات هي المهمة في هذا الأمر، بل ما حدث لها بالأحرى في أثناء التخمير هو المهم. وقد ترى فوائد مشابهة في عشبة الجنسنج أو فول الصويا المخمرين[18].

لكن تناول الأطعمة المخمرة ليس هو الطريقة الوحيدة للاستفادة من عمل البكتيريا المفيدة؛ فالمعينات الحيوية تؤدي الغرض أيضًا. وهي بكتيريا تهضمها وتحسن صحتك، عادة تكون على شكل كبسولة أو مسحوق (إن لم تكن جزءًا من الطعام المخمر). وهناك مجموعة من الأدلة التي تدعم التأثيرات المزيدة لحساسية الأنسولين للمعينات الحيوية؛ وأغلبها تم تلخيصه في تحليل شامل، جمع نتائج 17 تجربة عشوائية، واستنبط أن المعينات الحيوية تخفض بفاعلية معدل الجلوكوز والأنسولين أثناء الصوم[19].

ضع الأولوية للبروتينات

تجنَّب إغراء تناول القليل من البروتينات؛ فهناك أمر واحد يثير القلق بينما يتبنى الأشخاص حمية غذائية منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون، وهو أنهم يتجنبون البروتينات (كاللحوم أو البيض). في حين أن هناك أحماضًا أمينية محددة (أجزاء من البروتين الغذائي الذي يتدفق في الدم) يمكن أن تسبب إفراز الأنسولين، فإن درجة حدوث هذا تعتمد بشكل كبير على معدل الجلوكوز في الدم، سواء كان الشخص يهضم الكربوهيدرات مع البروتينات أم يعاني ارتفاعًا كامنًا في جلوكوز الدم (أي فرط سكر الدم). وإذا كان استهلاك الكربوهيدرات قليلًا وجلوكوز الدم منخفضًا، فستكون هناك استجابة أنسولين منخفضة أو معدومة للبروتين الغذائي. وعلى النقيض، فإنه إذا كان استهلاك الكربوهيدرات كبيرًا والجلوكوز مرتفعًا، ستكون هناك استجابة كبيرة للأنسولين. ولتحسين نمو العضلات والعظام والتعافي بعد التمارين الرياضية، اسع للحصول على 1 إلى 1.5 جرام من البروتينات لكل كجم[20]. وإذا كنت أكبر سنًّا، تحتاج أن تزيد المعدل في تناول البروتينات؛ فنحن نصبح تدريجيًّا أقل قدرة على تحويل البروتينات الغذائية إلى بروتينات عضلية بينما نكبر في السن[21].

وكما قيل سابقًا، فإن تناول الطعام للسيطرة على معدل الأنسولين يمكن تحقيقه بطرق عديدة، بما فيها الحمية متعددة الأغذية أو الحمية النباتية أو حتى النباتية الصارمة. ومع ذلك، فإنه لسبب ما يرجع ببساطة إلى الغياب النسبي للنشويات المزيدة للأنسولين بشكل حاد، فإن تناول منتجات اللحوم يسهل كثيرًا ضبط معدل

الأنسوليـن. والأطعمـة التي تحتـوي على أغلـب البروتينـات، وعلى النسبـة الأقل من النشويات والسكريات، هي أطعمة حيوانية[22].

وإذا كنـت نباتيًّـا، فمازال بإمكانـك أن تتبع خطة غذائية ذكيـة ومزيدة لحساسية للأنسوليـن. ستحتاج إلى البحث بشكل أكبر لإيجاد خيارات المأكولات الأقل في معدل النشويـات والأعلى في معـدل الدهون، لكنها متاحة في الأسـواق بالفعل. تجنَّب إغراء تنـاول العديد من زيـوت البذور - التزم بتنـاول الدهون المستمدة مـن الفواكه (على سبيـل المثال، من الزيتـون والأفوكادو وجوز الهنـد) و - إذا كان مسموحًا في حميتك الغذائيـة - الدهون الحيوانية من المصادر غيـر اللحمية (على سبيل المثال، الألبان، البيض).

إذا كنت تتناول اللحوم بالفعل، ابذل جهدًا لتحصل على كل اللحوم والألبان والبيض مـن مصادر قريبة منك بأكبر قدر ممكن، وأينمـا أمكن، تأكد من أن الحيوانات تربت فـي المراعي، وسمح لها بتناول الطعام حسب حميتهـا الغذائية الطبيعية (أي، تتناول الأبقـار العشب وليس الحبوب). في حين أنـه لا توجد هناك أدلة كثيرة لدعم فكرة أن اللحـم أو البيض المستمد من المراعي أفضـل للصحة، فإنه من المؤكد أن هذا منهج أكثر أخلاقية واستدامة، وأعتقد أنك ستتفاجأ بما هو متاح في مدينتك إذا قضيت بعض الوقـت في البحث. ويمكـن أن ينطبق الأمر نفسه على مَنْ يتبعـون حمية غذائية قائمة علـى النباتات؛ فالشراء المحلي وتجنب المزارع التي تعمـل بنظام "زراعة المحصول الواحـد"، يمكن أن يساعـدك على أن تكون واثقًا بأن عملياتـك الشرائية تدعم نظامًا مستدامًـا. ومجددًا، انظر إلى الملحـق "ب" لأجل القائمة المفصلة الخاصة بالأطعمة التي لا ترفع معدل الأنسولين.

احـذر من اللحـوم المعالجة، التي تتضمن السجق واللحـم المقدد بالأخص؛ فهذه الأنـواع غالبًا ما تتضمن كميات كبيرة من السكـر، ولا تتردد في تناول اللحوم الدهنية والسمك، بما فيها لحم الضأن والسلمون.

إليـك قائمـة بمصـادر البروتيـن وتقسيماتها الغذائيـة (بناءً علـى حصة الطعام التقليدية بقدر 115 جرامًا):

البروتينات التي لا ترفع معدل الأنسولين	الدهون (بالجرامات)	صافي الكربوهيدرات (بالجرام)	البروتينات (بالجرام)
اللحم المفروم (20/80)	23	0	20
أضلاع اللحم المشوي	25	0	27
اللحم المقدد	51	0	13
أفخاذ الدجاج	20	0	17
صدور الدجاج	1	0	26
السلمون	15	0	23
لحم الضأن المفروم	27	0	19
بيضة كبيرة	5	0.5	6
التوفو	3	2	7
التمبيه	9	9	15
بذور اليقطين	42	4	32
زبدة الفول السوداني	50	14	25

من المفاجئ أنه يمكن لأنواع محددة من منتجات الألبان أن تكون عالية في سكريات الحليب (أي، اللاكتوز). والحليب خير مثال - فهو عالٍ في جميع العناصر الغذائية الكبرى الثلاثة (البروتينات والدهون والكربوهيدرات)، ما يجعله طعامًا مثاليًّا للمساعدة على نمو الطفل (ولهذا فإن الثدييات تنتج الحليب). وللتركيز على مصادر الألبان الجيدة التي تمنع زيادة الأنسولين، حدد مدى تخمرها. وكما هي الحال مع الأطعمة المخمرة الأخرى، فقد سمحنا للبكتيريا بأن تقوم ببعض العمل نيابة عنا - تأكل البكتيريا الجلوكوز، وتخلف وراءها الدهون والبروتين لنستمتع بها، وهناك بعض الأمثلة المهمة وهي الجبن والزبادي. وبالطبع، فإن مصادر الألبان المثالية الأخرى هي المصادر المنزوع منها البروتينات والكربوهيدرات، مثل القشدة والمايونيز. إليك قائمة بخيارات الألبان الجيدة (متوسط حجم الحصة هو 100 جرام أو نصف كوب):

منتجات الألبان التي لا ترفع معدل الأنسولين	الدهون (بالجرام)	صافي الكربوهيدرات (بالجرام)	البروتينات (بالجرام)
القشدة الثقيلة	12	0	0
الزبادي اليوناني	1	1	3
المايونيز	20	0	0
مزيج القشدة والحليب بنسب متساوية	4	1	1
الجبن القريش	1	1	4
الجبن الكريمي	9	1	2
جبن الموتزاريلا	5	.1	5
جبن الشيدر المعتق	9	0	7
جبن البارميزان	7	1	10

هل لديك حليب؟ احتفظ بقشدته ....

يعتبر العديد من الناس أن الكالسيوم هو العنصر الأهم في الحليب، لكن ربما تكون الدهون هي هذا العنصر. فإذا كنت تتطلع لفقدان الوزن، لا تتجنب دهون الألبان، فقد كشفت العديد من الدراسات ـ بما فيها دراسة المتابعة على الرجال التي امتدت لـ12 عامًا، بالإضافة إلى دراسة مستقبلية على الأطفال ـ أن استهلاك الحليب كامل الدسم تصاحبه قلة خطورة التعرض للسمنة أو الإصابة بها مقارنة باستهلاك الحليب قليل الدسم[23]. والأكثر من هذا أن هناك تحليلات حديثة للغاية أشارت إلى أن الحليب كامل الدسم يقلل من خطورة الإصابة بالسكري، مقارنة بالحليب قليل الدسم[24].

تناول الدهون بكثرة

تقبل القيمة المزيدة لحساسية للأنسولين التي تأتي من تناول أطعمة حقيقية بدهونها الرائعة. تذكر أن الدهون التي نأكلها لا تزيد من الأنسولين؛ وبالتالي فهي طعام مفيد

يمكنه تعزيز جسدنا بينما لا يعزز نمو "الوحش" (أي مقاومة الأنسولين). في الحقيقة، احـذر اللحوم التي لا تتضمـن الدهون؛ فهي لن تكون مشبعة بالقـدر ذاته، ويحتمل أن يكون تأثير الأنسولين الناجم عن هذه الوجبة أعلى من غيرها من الوجبات.

نحـن بحاجـة فسيولوجية للدهـن الغذائي؛ فهو ضـروري. وهذا لا يعنـي أن جميع الدهون مفيدة؛ فالقاعدة العامة هي أنها إذا كانت هناك دهون "حقيقية" أو "طبيعية"، فهـي مفيدة، على عكس الدهون فـي الأطعمة المعالجة. وأيضًا، تحـدَّ الفكرة القديمة التي تفيـد بأن "الدهون الصحية" هي الدهون غيـر المشبعة؛ كلما كانت الدهون غير مشبعة، كانت أسرع في التأكسد (وبالتالي تكون ضارة - انظر الفصل الثاني) ويحتمل أن تتضمن مواد كيميائية بسبب كونها معالجة. وبالتالي، فإن الدهون المشبعة والدهون العديـدة غير المشبعة من المصـادر الحيوانية والفاكهة (أي، جوز الهند أو الزيتون أو الأفـوكادو) هي دهـون مثالية ، والدهون العديدة غير المشبعـة (أي من فول الصويا) يجب تجنبها. إليك نبذة مختصرة عن الدهون الغذائية:

- الدهـون المشبعة (الجيدة): تتضمن دهـون الحيوانات (اللحـم والزبدة/السمن الحيواني) وزيت جوز الهند.
- الدهـون الأحادية غير المشبعة (الجيدة): هذه فـي الغالب دهون فاكهة (الزيتون والأفوكادو) ومكسرات محددة (مثل زيت جوز المكاديميا).
- الدهـون العديـدة غيـر المشبعـة (تحذيـر): الدهون العديـدة غيـر المشبعة من المصـادر الطبيعية مثل اللحوم والمكسرات مقبولـة؛ وهذا في الغالب لأن كم هذه الدهون منخفض للغاية بها. ويمكن أن تتضمن المصادر أيضًا بذور الشيا والكتان، الغنيـة بأحد دهـون أوميجا 3 الثلاثة (أي، حمضـ الألفالينولينك). وزيوت البذور المعالجـة (أي زيت فول الصويـا وزيت الذرة، وما إلـى ذلـك) والأطعمة المعالجة التـي تحتوي عليها لديها مئات أو آلاف الأضعاف من دهون أوميجا 6 العديدة وغير المشبعة، ما يجعل من الأفضل تجنبها.

وهنـاك نقطة مهمة أخرى بشـأن الدهون والزيوت وهي متى نأكلهـا من حيث الطهي. كلمـا كانت الدهـون مشبعة، زادت الحـرارة التي قد تتطلبها؛ وكلما قـل تشبع الدهون (الأحادية غير المشبعة/العديدة غير المشبعة)، قلَّت الحرارة التي قد تتطلبها. بتعبير آخر، إذا كنت تطهو بالزيت، استخدم الدهون الحيوانية، مثل الزبدة أو زيت جوز الهند،

وإذا كنــت تستخدم الدهون/الزيوت كتوابل، فإن الدهون الأحادية غير المشبعة مثالية (لأنها تتحول إلى سوائل في درجة حرارة الغرفة)، وتتضمن زيت الزيتون والأفوكادو.

وهنــاك ملحوظة عن المكسرات، فهــي مثل منتجات الألبان، يرجــح أنها أعلى في جميــع العناصر الغذائية الكبــرى الثلاثة، وإن كانت أثقل في الدهــون، ومع ذلك، فإن هناك مجموعة من الكربوهيدرات في المكسرات جديرة بالذكر:

1. الحد الأدنى من الكربوهيدرات: يوجد في جوز المكاديميا والبقان.
2. الحد المعتــدل من الكربوهيدرات: يوجد غالبًا فــي المكسرات، بما فيها البندق والفول السوداني والجوز.
3. الحد الأعلى من الكربوهيدرات: يوجد في الفستق والكاجو.

إليــك قائمــة محــددة بالأنواع الجيــدة مــن المكســرات (حسب متوســط أحجام الحصص والمقدر بـ60 جرامًا):

المكسرات التي لا ترفع معدل الأنسولين	الدهون (بالجرام)	صافي الكربوهيدرات (بالجرام)	البروتينات (بالجرام)
جوز المكاديميا	43	3	4
الجوز البرازيلي	37	3	8
جوز البقان	41	3	5
اللوز	28	5	12
البندق	36	3	9

العناصر المغذية الصغرى والفيتامينات

حتى هــذه النقطة من مناقشــتنا لموضوعــي الحمية الغذائيــة ومقاومة الأنســولين، ركَّزنــا علــى العناصــر الغذائيــة الكبــرى - وهــي: الدهون والبروتينــات والكربوهيدرات، وهناك أدلة مبهمــة عن عدد لا يحصى من العناصر الغذائية الصغرى أو المعادن أو الفيتامينات، والجزيئات الأخرى في الحمية الغذائية. وأغلب هذه المركبات لا يوجد لها تأثير على حساسية الأنسولين، لكنه تبين أن بعضًا منها له نتائج إيجابية وجديرة بالذكر. إذا

شعرت بأنها ستساعد، فكِّر في تناول هذه المكملات، رغم أنه يستحيل أن تعوض عن الحمية الغذائية غير الصحية؛ فالعناصر المغذية الكبرى تهم أكثر من العناصر المغذية الصغرى.

الماغنسيوم: تفيد العديد من التقارير الإيجابية في العموم أن الماغنسيوم، الذي يكتسب في الغالب في الحمية الغذائية التي تحتوي على الخضراوات الورقية والمكسرات/البذور، يمد بالحساسية تجاه الأنسولين. وتشير دراسات متعددة إلى أن الأشخاص المصابين بمقاومة الأنسولين لديهم معدلات أقل من الماغنسيوم[25]. وفي دراسة محكمة جيدًا، كان الخاضعون للدراسة المتلقون لمعدل 4.5 جرام من الماغنسيوم في اليوم لمدة 4 أسابيع، أكثر حساسية للأنسولين مقارنة بالمجموعة الضابطة[26]. وتابعت دراسة مشابهة نوعًا ما الأشخاص المصابين بالنوع الثاني من السكري[27] لمدة 16 أسبوعًا و، مجددًا، رأوا تحسينات في حساسية الأنسولين. وكدليل على مدى فائدة الماغنسيوم، فإنه يبدو أنه يساعد حتى على تخفيض معدل الأنسولين عند الأشخاص غير المصابين بالسكري[28].

الكروم: هو عنصر نادرًا ما يذكر، ومصادره الغذائية هي الفول الأخضر والبروكلي والمكسرات وصفار البيض. وخلال 6 أشهر من تناول بيكولينات الكروم (400 ميكرو جرام في اليوم) عن طريق الفم، تحسنت مقاومة الأنسولين بشكل كبير بين مجموعة من المصابين بالنوع الثاني من السكري؛ وظل التحسن مستمرًا خلال الأسابيع الستة المتبقية من الدراسة[29]. وبمجرد التوقف عن تناول مكملات الكروم، اختفى هذا التحسن في حساسية الأنسولين خلال بضعة أسابيع فحسب.

السيستئين: بكونه حمضًا أمينيًّا غير أساسي، فإنه يمكن أن يُصنع في الجسم إذا كانت هناك معدلات كافية من الأحماض الأمينية الأخرى (كالميثيونين). ومصادره الغذائية الأساسية هي اللحم والبيض والفلفل والثوم والبروكلي وبضعة مصادر أخرى.

ونظرًا لأن الدراسات على البشر محدودة، فهناك دراسة أجريت على الفئران وهي متعمقة بشكل حتمي، وفيها وضعت الفئران على حمية غذائية عالية السكروز لمدة 6 أسابيع، وتلقت جرعة منخفضة (5.8 جرام)

أو عالية (20 جرامًا) من السيستئين. وكما هو متوقع، فإن الحمية الغذائية عالية السكروز سببت مقاومة الأنسولين والإجهاد التأكسدي. ومع ذلك، فإن مكملات السيستئين المرتفعة كانت كافية لمنع زيادة الأنسولين في الجسم[30].

الكالسيوم: حين يتعلق الأمر بالمعادن، يميل العديد من الناس لزعم أن الكالسيوم هو العنصر المثالي لتحسين حساسية الأنسولين. ومع ذلك، فإن النتائج ليست واضحة للغاية؛ فأغلب الدراسات التي تزعم بفائدة استهلاك الكالسيوم بنت هذا الزعم على استهلاك الكثير من الخاضعين لها للعديد من منتجات الألبان، وأفادت الدراسات التي بحثت في عنصر الكالسيوم فقط أنه لا يوجد له أي فائدة في زيادة حساسية الأنسولين[31]. قد تكون منتجات الألبان، وعناصرها المتنوعة المتمثلة في الدهون والبروتينات والكربوهيدرات، مفيدة، وقد يكون الكالسيوم ببساطة غير ذي فائدة.

وفي مجموعة من الأشخاص المصابين بالسمنة المشاركين في إحدى الدراسات، قللت جرعة الكالسيوم المتزايدة (التي تصل إلى 1200 مللي جرام في اليوم) بسبب زيادة استهلاك منتجات الألبان، معدل الأنسولين بنسبة 18%[32]. ومع ذلك، فإنه بجعل خاضعي الدراسة يتبعون حمية غذائية تحتوي على نسبة عالية من منتجات الألبان مع مكملات الكالسيوم أو دونها، شهدت المجموعة المتبعة للحمية الغذائية العالية في منتجات الألبان نسبة هبوط كبيرة في معدل الأنسولين تقدر بـ40%، بينما لم تحقق المجموعة المتبعة للحمية الغذائية ذاتها ولكن مع مكملات الكالسيوم، أي تحسن[33]. وفي دراسة أطول تتبعت خاضعيها الزائدين في الوزن لمدة 10 سنوات، كان الأشخاص الذين استهلكوا أكبر كمية من منتجات الألبان الأقل عرضة للإصابة بمقاومة الأنسولين، والنوع الثاني من السكري[34].

فيتامين D: عادة ما نفكر في فيتامين D فيما يتعلق بصحة العظام؛ لكنه جزيء أكثر تعقيدًا وفائدة مما يظن معظم الناس. وغالبًا ما يصاب الأشخاص الذين يعانون قصورًا في هذا الفيتامين، بالإضافة إلى اضطرابات أخرى، بمقاومة الأنسولين. وفي الحقيقة، يكونون أكثر عرضة للإصابة بمقاومة الأنسولين بنسبة 30% من الطبيعي[35]. الحل بسيط بالطبع: إن تناولت مكملات فيتامين 3D (4000 وحدة دولية) كل يوم لمدة بضعة أشهر كافية لتحسين حساسية الأنسولين وإعادتها إلى

الوضع الطبيعي[36]. وبخلاف المكملات الغذائية، تتضمن المصادر الطبيعية الكبيرة لفيتامين D، الأسماك الدهنية (مثل التونة والسلمون) وصفار البيض والجبن.

الزنك: من المصادر الشائعة للزنك اللحوم، أما الدواجن فهي أحد مصادره الأقل شيوعًا. وقد اكتشفت دراسة أجريت على المرضى المقاومين للأنسولين أن من يتناولون 20 ملليجرامًا من الزنك يوميًا لمدة 6 أشهر، شهدوا تحسينات كبيرة في حساسية الجلوكوز والأنسولين مقارنة بمجموعة تلقت علاجًا وهميًا[37]. ومع ذلك، لم تكشف دراسات مشابهة أية آثار[38].

راقب الساعة!

أهم وأبسط فكرة تضعها في الاعتبار هي أن تخصيص فترات طويلة خلال اليوم يكون فيها معدل الجلوكوز والأنسولين منخفضين، هي خطوة بالغة الأهمية نحو الاتجاه الصحيح، ولتحقيق هذه الغاية، أوصي بتبني إستراتيجية أساسية لتناول الطعام تكون محددة بوقت بأي شكل من الأشكال. وقد اكتشفت طريقة بسيطة وفعالة لتحقيق هذا.

صُمْ عن الطعام (وليس الماء!) لمدة 12 ساعة كل ليلة. عادة ما يتطلب هذا تناول العشاء في الفترة ما بين الخامسة مساءً والسابعة مساءً، وعدم تناول الطعام مجددًا حتى الفترة ما بين الساعة الخامسة صباحًا والسابعة صباحًا أو ما شابه. ولفترة تتراوح ما بين يومين إلى ثلاثة أيام، مدد فترة الصوم إلى 18 ساعة (أي تناول العشاء في الساعة السادسة مساءً، وتناول وجبتك الأولى عند فترة الظهيرة من اليوم التالي). إذا كانت وجباتك أعلى في معدل الدهون وأقل في معدل الكربوهيدرات المكررة، ستتفاجأ من مدى سهولة تحقيق هذه الإستراتيجية بينما يعتاد جسدك استخدام الدهون، بما فيها دهون جسدك كوقود، وهذا أمر قد يحدث بينما يظل معدل الأنسولين تحت السيطرة. وكل أسبوعين إلى أربعة أسابيع، تستطيع أن تقوم بأكثر من هذا، وتصوم عن الطعام لمدة أربع وعشرين ساعة.

نصائح أخرى

بينما تبدأ تنفيذ التغييرات الغذائية التي تساعد على جعل جسدك حساسًا تجاه الأنسولين وإبطال مفعول مقاومة الأنسولين، فمن المحتمل أن تجد كتبًا مثل *The Art and Science of Low Carbohydrate Living* ؛ أو وأ: *Eat Rich, Live Long*؛ *Protein Power*، مفيدة (أو أي عدد من الكتب أو المواقع الإلكترونية، مثل www.ruled.me). وللأشخاص الأكثر ميلاً نحو أسلوب الحياة النباتي، ستكون كتب *The Complete Vegetarian Keto Diet Cookbook* و *Ketotarian*، مفيدة.

وكقاعدة عامة، احذر مخفوقات البروتين التقليدية والبديلة للوجبات. أنا لا أقول لك إنك لا تستطيع استخدامها، لكن عادة ما تكون المشروبات المسوقة لأجل علاج السكري أو إنقاص الوزن، من بين المواد التي تضر بالصحة؛ نظرًا للخوف العام الموضوع في غير محله من الدهون والكميات غير المحدودة من الكربوهيدرات المكررة التي تحتوي عليها هذه المشروبات. والأكثر من هذا أن الدهون في أغلب هذه المشروبات عبارة عن زيوت بذور مثل زيت فول الصويا. وحمدًا لله أن هناك العديد من المخفوقات الصحية المتاحة في يومنا هذا - لكنها ليست بالمواد التي تراها بسهولة حين تتسوق. تأكد فحسب أن المخفوقات بها مقدار منخفض *للغاية* أو معدوم من السكر أو الفركتوز، وأنها لا تحتوي على زيوت البذور.

ربما كان التحدي الأكبر في اتباع حمية غذائية منخفضة الكربوهيدرات هو التعامل مع شهيتك تجاه الكربوهيدرات والسكريات، ورغم الجدل الدائر حول كون هذه الأطعمة إدمانية بطبيعتها[39]، فإنني أقوم بتعريف إدمان الطعام بطريقة بسيطة:

1. هل تشتهي تلك الأطعمة؟
2. هل تعاني السيطرة على الكم الذي تأكله منها؟
3. هل تشعر بالذنب حين تفرط في تناولها؟

لا أحد يشاهد فيلمًا في المنزل في ليلة العطلة، ويشتهي تناول البيض المقلي المخفوق: بل ما يشتهيه هو رقائق البطاطس والمثلجات. حين تشتهي طعامًا حلوًا أو مالحًا، جرب إشباع شهيتك بالجبن أو المكسرات أو الحبوب.

ولا تنسَ أن تتفقد قائمة الطعام المفصلة في الملحق ب.

الأصدقاء غير المتعاونين

أصدقاؤك رائعون، ويهتمون بك دون شك، لكن احذر - بمجرد أن تلتزم بتناول الحلوى مرة واحدة في الأسبوع، ربما يكونون أقل تعاونًا بشكل مفاجئ. لقد رأيت العديد من الناس يحاولون أن يقوموا بهذا التغيير الغذائي بالغ الأهمية المتعلق بتقليل السكريات، وكان أصدقاؤهم أشد معارضيهم؛ فهم لا يسخرون من جهود أصدقائهم في أن يكونوا أكثر صحة فحسب، بل يفسدونها عمدًا، وقد تكون هذه طبيعة بشرية - نحن لا نحب أن نرى الأشخاص يحدثون تغييرات نعلم أننا يجب أن نحدثها، من الأسهل تجاهل المشكلة إذا كنا جميعًا أطرافًا فيها.

أفكار لكل وجبة

الإفطار

لأسباب نوقشت سابقًا، يمكن القول إن الإفطار هو أهم وجبة يجب تغييرها (انظر "ظاهرة الفجر"، الفصل الخامس عشر). وأحد أسهل الطرق لاستخدام التغذية محددة الوقت لتحسين حساسية الأنسولين هو الصوم دائمًا عن وجبة الإفطار[40]. هذا جزء رئيسي من إستراتيجيتي المتبعة لزيادة حساسية الأنسولين، وقد اكتشفت أن هذه الوجبة هي الأسهل والأكثر ملاءمة من حيث تفويتها.

تغيير وجبة الإفطار ليس بالأمر الصعب للغاية؛ لأن هذه الوجبة عادة ما يكون أمرها عائدًا إليك - فما تأكله فيها لن يؤثر على أي شخص آخر، على عكس وجبتي الغداء أو العشاء، اللذين قد تتناولهما مع الزملاء أو أفراد العائلة (وقد تحد من خياراتك في الطعام). وحتى أن تناول الإفطار مع العائلة مازال بالإمكان أن يكون انتقائيًّا. وعلى أي حال، إليك بعض الأفكار لما تأكله في الصباح حين لا تكون صائمًا:

1. اللحم المقدد والبيض (المخفوق والمقلي في مادة دهنية!).
2. أقراص البيض المخلوطة مع خضراوات متنوعة (أنا أحب إضافة مخلل الملفوف).

3. مافن البيض (البيض المخلوط مع القشدة والجبن المطهي في قوالب مافن صغيرة).
4. زبادي كامل الدسم أو جبن قريش مع التوت.
5. مخفوق التوت بحليب اللوز.

الغداء

إذا كنت ستتناول الطعام بالخارج، اعثر في قائمة الطعام على الخيارات الأكثر غنى بالدهون والبروتينات، وتأكد أن الكربوهيدرات ليست نشويات مكررة (خبز أو مكرونة أو بطاطس أو ما إلى ذلك). هذا ليس صعبًا كما يبدو - جرِّب تناول الهامبورجر "الغني بالبروتينات" أو المغطى بقطعة خس. ولو افترضنا أنك "ستأخذ الطعام معك إلى العمل أو أي مكان آخر"، إليك بعض الخيارات:

1. سلطة التونة بالأفوكادو:
2. سلطة كوب (تحتوي على الكثير من البيض المسلوق واللحم).
3. الهامبورجر الغني بالبروتينات/المغطى بالخس (احذر فقط التوابل - فعادة ما تكون عالية السكريات).
4. أي نوع لحم مع الخضراوات.
5. سلطة جبن الماعز.

غالبًا ما أحضر وجبات غداء بسيطة ومتنوعة (لكنها بسيطة للغاية!)، وتتضمن بيضتين أو ثلاث بيضات مسلوقة مع الملح والفلفل، ونصف كوب من الزيتون، وكيسًا صغيرًا من الخضراوات الورقية المخلوطة مع الزيت والخل، وشريحة أو اثنتين من الجبن كامل الدسم.

العشاء

قد يصبح الأمر صعبًا في وجبة العشاء. بناءً على موقفك وحياتك العائلية، قد تجد أنه من الصعب تغيير عادات العشاء لتلائم حميتك الغذائية المعززة لحساسية الأنسولين. والمعوق الأكبر هو الأشخاص الذين عادة ما تتناول معهم العشاء - قد لا ترغب عائلتك (أو رفقاؤك في السكن أو شريك حياتك) في تناول الطعام بالطريقة ذاتها التي تتناوله

بهـا، ولكنك تريد (ويجب) أن تستمتع بهذا الوقت الاجتماعي. قد يتطلب هذا منك أن تكـون أكثر انتقائية للطعـام الذي قد تأكله بالفعل على العشاء، وعلى افتراض أن وجبة العشاء ستكون أعلى من حيث الكربوهيدرات، تستطيع الاستمتاع بتناول كوب كامل من الماء مع ملعقتي طعام من خل التفاح الخام قبل الأكل، وإليك بعض الأفكار:

1. سلطة التاكو (تجنب الخبز).
2. السلمون المشوي مع الخضراوات.
3. كرات اللحم مع المكرونة بالخضراوات.
4. الدجاج المشوي والمغطى باللحم المقدد مع الخضراوات.
5. المكرونة بالجبن والقرنبيط.
6. صحون الشعيرية بالخضراوات أو بالكوسة.

الحلوى

الحلـوى؟ نعم - مـع المحليات التي لا تزيد معدل الأنسوليـن والجلوكوز (أي، الستيفيا وفاكهة لو هان جوه والإريثريتول، وما إلى ذلك)، تستطيع أن تتناول الحلوى دون حدوث ارتفـاع مفاجـئ لنسبة الأنسولين، ومـع ذلك، فهذا أمر يمكن أن نفقـد السيطرة عليه بسهولة، ويجب أن يحدث بين الفينة والأخرى (أي، مرة في الأسبوع) بدلًا من أن يكون أساسيًّا. جرب:

1. المثلجات منخفضة الكربوهيدرات أو الزبادي المجمد أو الشربات المثلج (هناك علامات تجارية للمثلجات منخفضة الكربوهيدرات أكثر من أي وقت مضى، مثل "ريبيل" ؛ (تستطيع أيضًا أن تشتري جهاز صنع المثلجات المنزلية).
2. الكعـك وحلوى المافن منخفضي الكربوهيدرات (كما هـي الحال مع المثلجات، بنـاءً على مـكان عيشك، هناك مخابز متخصصة في هــذه الأطعمة، مثل مخبز "كيتـو كوكـي" Keto Cookie) و "كيتـو كايكـس" (Keto Cakes) و "فـات سناكس" (Fat Snax)، وأكثر).

والآن عزيـزي القارئ صرت تعلم ما يكفـي بخصوص طرق مكافحة مقاومة الأنسولين لوضـع خطـة وتطبيقها. لا تعتمـد على الطرق القديمـة للقيام بالأمـور؛ فليست هنـاك حاجـة للشعور بالجوع أو القلق الدائم بسبب السعرات الحرارية. فالتدقيق فيما تأكله،

ومتى تأكله، وفي الطريقة التي تمارس بها التمارين الرياضية لتخفيض الأنسولين على النحـو الأفضل، يمكن لهذه الأمور أن يمنع أو حتى تبطل مفعول مقاومة الأنسولين، وأن تعمل على معالجة المشكلات الصحية التي لا تحصى والتي تسببها.

قد يبدو العيش وأنت تفكر في الأنسولين أمرًا غريبًا، وقد تبدو بعض أفعالك غريبة بالنسبـة لأفراد عائلتك وأصدقائك، لكن هناك عقودًا مـن الأبحاث العلمية تساندك. فحيـن يتعلق الأمر بصحتك وجهـودك في عيش حياة طويلة وصحية، فإن الوقت يحين لتسمح للبيانات والمعلومات، وليس المسلمات، بتحديد قراراتك.

حان الوقت للعمل

من الناحية الإحصائية، أنت أو أحد من أحبائك مصاب بمقاومة الأنسولين *بالفعل*. وإذا لم يكن أحد منكم مصابًا بها بعد، فربما يحدث ذلك في وقت قريب؛ فهذا هو *أكثر* الاضطرابات شيوعًا، التي من الممكن أن يصاب بها البالغون (وربما الأطفال) في معظم بلدان العالم. ربما لا تعلم ذلك، ولكن إذا شككت في إصابتك بمقاومة الأنسولين، أو تخاف احتمالية الإصابة بها، فلا تؤجل التغيير. لا تنتظر حتى تكتسب الوزن، أو تصاب بارتفاع ضغط الدم، أو تكتشف إصابتك بمرحلة مبكرة من مرض ألزهايمر، أو متلازمة تكيس المبايض، أو ضعف الانتصاب، أو مرض السكري، أو هشاشة العظام، أو غير ذلك الكثير. إذا كنت تشعر بالقلق بشأن تاريخك العائلي لأحد تلك الأمراض المزمنة، فسوف تحرص على بذل أقصى الجهد للوقاية من الإصابة بذلك المرض، من خلال اتباع أسلوب حياة يحافظ على انخفاض معدلات الأنسولين، ويرفع حساسية الجسم للأنسولين. قد تستفيد من قراءة واستيعاب ما يتضمنه هذا الكتاب، ولكنك تحتاج إلى ترجمة تلك المعرفة الجديدة إلى أفعال.

افعل شيئًا الآن:

1. تناول طعامًا أفضل! غيِّر أسلوب إفطارك *غدًا!* (وكل يوم بعد ذلك). فاختر إما الصوم عن الإفطار، وإما تجنب السكريات والنشويات المكررة، وبدلًا من ذلك، احصل على الدهون والبروتينات من مصادر طبيعية، وإذا كان ممكنًا، غيِّر من وجباتك الأخرى.

2. قم بقياس مستوى الأنسولين لديك! تقوم معظم العيادات بقياس الأنسولين، وطلبات إجراء تحاليل الدم عبر الإنترنت تجعل من الأمر أكثر سهولة طوال الوقت. فإذا كان معدل الأنسولين لديك في أثناء الصوم أعلى من 6 ميكرو لكل ملليلتر، فعليك إجراء تغيير. وإذا كان طبيبك متعاونًا، قم بخطوة إضافية وقس معدل الأنسولين بواسطة اختبار تحمل الجلوكوز الفموي.
3. احصل على المساعدة! أطلع طبيبك على بعض الدراسات المهمة التي تم ذكرها في هذا الكتاب (فربما تكون معلوماته بشأن هذا الأمر قليلة مثلما كانت الحال معك). خذ خطوة إضافية بمشاركة تلك المعلومات مع عائلتك وأصدقائك، قم بتعليمهم ما تعلمته بشأن مدى خطورة آثار مقاومة الأنسولين، وكيفية تطورها، وما يمكن القيام به بشأن هذا الأمر. وتذكر، تشير الإحصاءات إلى أنهم ربما يكونون مصابين بمقاومة الأنسولين (أو على وشك الإصابة بها).
4. كن دائم الاطلاع! بصفتي عالم أبحاث، أستمتع بتعلم المزيد عن مقاومة الأنسولين من خلال تجاربي وتجارب الآخرين، ومن خلال الاكتشافات التي يتم نشرها. يمكنك بكل سهولة أن تطلع على أحدث المواد المنشورة من خلال متابعتي على موقع تويتر (*@BenBikmanPhD*)، وفيسبوك (*@BenjaminBikman*)، وإنستجرام (*@benbikmanphd*).

بعد معرفتك أن العديد من الأمراض المزمنة تشترك في كون مقاومة الأنسولين هي المسبب الرئيسي لها، آمل أن تشعر بالتحفيز لإجراء تغيير بسيط في أسلوب حياتك يساعدك على تقليل خطورة إصابتك بها جميعًا، وذلك لأنك *قادر* على القيام بشيء بالفعل، فأسلوب حياتك، إلى جانب نقاط قوتك وضعفك، وجيناتك، وظروفك، كلها أمور تمثل جزءًا كبيرًا فيما أنت عليه الآن، وإذا قمت بالأمر بشكل صحيح، فسوف تصل إلى حيث ترغب أن تكون. حارب المقاومة!

شكر وتقدير

كتب هذا الكتاب في الفترة ما بين 4 صباحًا و6 صباحًا على مدار أعوام عديدة. وعدم قدرتي على النوم أكثر من 5 ساعات، والإنتاجية التي تولدت عن هذا، هي نتيجة مباشرة لوجود أطفالي الثلاثة المبهجين (الذين ينامون الآن جميعًا طوال الليل).

كانت زوجتي، شيريل، داعمة للغاية عبر هذه العملية المتعلقة بـ"إدراكي" شرور مقاومة الأنسولين ومشاركتها مع الآخرين. وحين كنت أتحدث معها بشأن ما تعلمته، فإن ما جعلها تندهش ذات مرة أصبحت تقابله الآن إيماءة بالقبول - وقد علمت أنه حين بدأت الإنصات لي، كنت بصدد القيام بإنجاز بالفعل.

كان والداي - وأبي على وجه خاص - مؤثرين بشكل كبير على مدار حياتي، وبالإضافة إلى حس الدعابة اللاذع الذي كانا يتمتعان به، فإنهما منحاني حب التعلم وتقدير القرارات اللازمة للصحة الجيدة.

وقد وضعتني أصولي الأكاديمية دون قصد في طريق مقاومة الأنسولين. وساعدني دكتور لينيس دوم ودكتور سكوت سامرز على إدراك الجانب المسبب لمقاومة الأنسولين، وعلماني أن أفكر بشكل أكثر نقدية وأكتب بشكل أكثر فاعلية.

رأت "فاي أتشيسون"، وكيلتي الأدبية، القيمة فيما أعلمه بشأن مقاومة الأنسولين، وساعدتني على أن أحصل على فرصة مشاركته في كتاب، ومنحني جلين يفيث هذه الفرصة بالموافقة على نشره بالفعل، وساعدني فريق العمل في دار نشر بين بيلا، ادرين لانج وأليشيا كانيا وجنيفر كانزونيري وسارة أفينجر وجيمس فرالي وجيسيكا ريك، على مشاركة الكتاب مع العالم أجمع. وبشكل خاص، كانت كلير شولتز من الشخصيات الرئيسية في جعل كتاباتي سهلة الفهم. وهي الشخص الوحيد الذي قرأ هذا الكتاب أكثر مني.

الملحق أ

نموذج خطتي اليومية للتمارين الرياضية

إليك تمرينًا رياضيًا للمبتدئين يمكنك مواءمته على مدار الوقت بينما تصبح أكثر خبرة بتمارين المقاومة ومجموعة كبيرة من التمارين. ولكل تمرين، قم بتأدية مجموعتين إلى أربع مجموعات، وابذل قصارى جهدك حتى تصل إلى الإجهاد التام (أو تقترب من هذا) في كل مجموعة، بعدد تكرارات يتراوح ما بين 8 و20 تكرارًا. وإذا كانت هناك أسماء لتمارين محددة غير مألوفة لك، فإن البحث البسيط على الإنترنت سيكشف لك حركات كل تمرين منها. وتبسيطًا للأمور، أدرجت بعض الخيارات "لألعاب الجمباز" - وهي تمارين يمكن تأديتها بوزنك الجسدي فقط كمقاومة.

الاثنين: يوم تمارين سحب الساقين

هذا هو اليوم الذي ستقوم فيه بتقوية الجزء الخلفي من جسدك، إضافة إلى أجزاء أخرى، بما في ذلك أسفل ظهرك، وأردافك، وأوتار الركبة.

تمارين الأثقال:	تمارين الجمباز:
1. تمرين الرفعة المميتة (الديدليفت)	1. تمرين الجسر
2. تمرين الرفعة المميتة بساق واحدة مستقيمة	2. تمرين الرفعة المميتة بساق واحدة وبوزن الجسم
3. تمرين الاندفاع المعكوس	3. تمارين عضلات باطن الركبة

بعد التركيز على العضلات الدافعة الكبيرة، أنهِ التمرين بالتركيز على ربلتي الساق.

تمارين الأثقال:	تمارين الجمباز:
1. تمرين ضغط ربلة الساق بالساق المستقيمة.	1. تمرين ضغط ربلة الساق الساكن من الوقوف
2. تمرين رفع ربلة الساق من الجلوس.	

الثلاثاء: يوم تمارين دفع الجزء العلوي من الجسم

يركز هذا اليوم على عضلات الصدر والكتفين. ابدأ دائمًا بالصدر، ثم تقدم تدريجيًّا إلى الكتفيـن - جميع تمارين الصدر تتطلب استخدام الكتفيـن، وإذا بدأت بالكتفين، فستكون نقطة ضعفك وستترك عضلات الصدر "بلا تمرين".

تمارين الأثقال:	تمارين الجمباز:
1. تمرين عضلة الصدر بالأثقال	1. تمرين الضغط ذو الدفعات الزائفة
2. تمرين الرفرفة بالثقل	2. تمرين الدفعات الزائفة
3. تمارين الضغط	3. تمرين الوقوف على اليدين بالاستناد إلى الحائط
	4. تمرين الضغط بالقبضة الواسعة (بالوضع الثابت أو دونه)

وبالانتهاء من تمارين عضلات الصدر، أنهِ اليوم بتمارين الكتفين

1. تمرين ضغط الكتف برفع الثقل بذراع واحدة مع الوقوف
2. تمرين ضغط الكتف برفع البار الأولمبي مع الوقوف
3. تمرين الضغط الجانبي على طريقة أرنولد

الأربعاء: التمارين الهوائية وتمارين البطن

يسمح لك هذا اليوم بالتعافي بشكل عام، بينما تمارس - بقدر ما يمكن - تمرينًا هوائيًّا متواتـرًا عالي الكثافة مدته 20 دقيقـة (أي الجري أو ركوب الدراجة بشكل متواتر) مع سلسلـة من تماريـن البطن في النهايـة. وهنـاك ملحوظة عن تماريـن البطن: مارسها ببـطء. تجنب إغراء فكـرة إنهاء الحــركات بسرعة؛ وبدلًا من هــذا، مارس الحركات ببــطء، واقبض عضلة البطن بقــوة عبر الحركة الكاملة. لا تــرخِ البطن - يساعد هذا

علـى ألا تسمح بوجود فراغ بيـن الجزء السفلي لظهـرك والمقعد/الأرض. وأيضًا، في الانقباض التام للعضلة، خـذ شهيقًا قويًّا. وكالمعتاد، ابذل قصارى جهدك حتى تصل للإجهاد التام، رغم أن الأمر قد يتطلب 20 تكرارًا تقريبًا.

تمارين الأثقال/تمارين الجمباز:
1. تمارين الطحن
2. تمارين رفع الساقين
3. تمارين لمس الكعب

تذكَّر: مارس تمارين البطن ببطء؛ فالشكل أهم بكثير من التكرارات ككل.

الخميس: يوم تمارين دفع الساقين

هـذا يـوم مهم، يتعلق بتقوية العضـلات التي تسمح لك بالحركـة، بما في ذلك الجري وحتى النهوض ببساطة من الأرض أو من وضعية الجلوس.

تمارين الأثقال:	تمارين الجمباز:
1. تمارين القرفصاء	1. تمارين القرفصاء بساق واحدة (بمساعدة الحائط أو بدونه)
2. تمارين القرفصاء النصفية	2. تمارين القفز على الصندوق
3. تمارين الاندفاع	3. تمارين المشي المندفع بساق واحدة
4. تمارين الصعود خطوة والهبوط	4. تمرين ضغط ربلة الساق الساكن من الوقوف

وكما في يوم تمارين سحب الساقين، أنهِ اليوم بتمارين تقوية ربلتي الساق.

1. تمرين ضغط ربلة الساق بالساق المستقيمة.
2. تمرين رفع ربلة الساق من الجلوس.

الجمعة: يوم سحب الجزء العلوي من الجسم

تستهدف هذه التمارين ظهرك، وتتضمن حركة السحب بطريقتين - السحب بالذراعين فوق الرأس، بحيث تتحرك يداك نحو كتفيك، والسحب بالذراعين للأمام، بحيث تتحرك يداك نحو جسدك.

تمارين الأثقال:	تمارين الجمباز:
1. تمارين العقلة (تدرب على تمارين العقلة الحقيقية باستخدام جهاز يعمل بمساعدة الوزن)	1. أي نوع من تمارين العقلة (القبضة الواسعة أو القبضة الضيقة أو بوضعية رامي السهام، وما إلى ذلك؛ أبقِ الصدر عاليًا خلال هذه التمارين)
2. تمرين التجديف بوضعية الانحناء	2. تمرين الرفع الأمامي (ابدأ بثني الركبة وامضِ نحو جعل الساق مستقيمة)
3. تمرين السحب العالي	
4. تمرين التجديف بالثقل بذراع واحدة	

السبت: التمارين الهوائية وتمارين البطن (كرر تمارين يوم الأربعاء)

الملحق ب

قوائم الطعام واسعة النطاق

إليك قائمة أكثر استيفاء للأطعمة المناسبة للمساعدة على ضبط معدل الأنسولين، ومقسمة حسب تصنيف الطعام (الشكر لموقع www.ruled.me وموقع Insulin IQ على المراجع).

الاختيارات التي لا ترفع معدل الأنسولين - تناول هذه الأطعمة حتى تشبع.

الدهون والزيوت:	
زيت الأفوكادو	السمن الحيواني
زيت جوز الهند	الدهون الحيوانية المذابة
زيت الزيتون البكر الممتاز	زيت الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة
زيت السمك	

منتجات الألبان (حدد معدل استهلاكك إذا كان لديك أي نوع من الحساسية):	
الزبدة	الجبن (غير المعالج)
الجبن القريش	الزبادي اليوناني (كامل الدسم)
الجبن الكريمي	القشدة الثقيلة

البروتينات:	
جميع اللحوم (اللحم البقري ولحم الضأن ولحم الصيد البري) ـ اختر لحوم الحيوانات المتغذية على الأعشاب إذا كان هذا ممكنًا	السمك والمأكولات البحرية ـ اختر السمك المصطاد بريًا وتجنب سمك المزارع
جميع الدواجن (الدجاج والديك الرومي ودواجن أخرى) ـ اخترها من المراعي إن استطعت.	التوفو والتيمبه ـ إذا كنت تتبع نظامًا نباتيًا أو نظامًا نباتيًا صارمًا
البيض ـ اختر البيض من دواجن المراعي وتناول صفار البيض	

الخضراوات والفواكه (اختر الخضراوات التي تنمو فوق الأرض):	
قلب الخرشوف	**الليمون**
الهليون	الليمون الأخضر
الأفوكادو	**الفطر**
بتلات الخيزران	الزيتون
الملفوف الصيني	**البصل**
الكرفس	الفلفل (الفلفل الحلو والهالبينو وما إلى ذلك)
الخيار	**الفجل**
الخضراوات الورقية الخضراء (الجرجير والسلق والخس والسبانخ، وما إلى ذلك).	البطيخ
الهيكاما (اللوبيا البصلية)	**جميع الأعشاب والتوابل (الريحان والكزبرة والبقدونس والزعتر وما إلى ذلك)**
الكراث	

الأطعمة المخمرة

خل التفاح	**مخلل الملفوف**
الكيمتشي	خبز العجينة المخمرة (ابحث عن كلمة العجينة المخمرة في الملصق في خانة المقادير)
المخلل	

المشروبات

القهوة السوداء أو بالقشدة	**الحليب المستخرج من البذور والمكسرات غير المحلاة (حليب اللوز أو جوز الهند)**
كمبوشا	المياه الفوارة ـ بإضافة الليمون الأصفر أو الليمون الأخضر أو خل التفاح
الشاي	

التوابل والمحليات

المايونيز (كامل الدسم)

المحليات معدومة السعرات الحرارية (إريثريتول، الستيفيا وفاكهة لو هان جوه والزيليتول)	توابل السلطات غير السكرية

تناول من هذه الأطعمة حصتين أو أقل في اليوم

المكسرات والبذور والبقوليات

اللوز	**الفول السوداني**
دقيق اللوز وجوز الهند	جوز البقان
بذور الكتان	**حبوب الصنوبر**
البندق	بذور اليقطين
جوز المكاديميا	**بذور دوار الشمس**
زبدة المكسرات	الجوز

البروتينات

اللحم المقدد بدون إضافة أي مواد حافظة أو نشويات	**مكملات البروتين المطحونة**
منتجات الصويا المخمرة	

الخضراوات والفواكه والحبوب

الشعير المبرغل	**القرنبيط**
التوت (التوت الأسود والأزرق والتوت البري والعليق والفراولة)	فول الإداماميه (فول الصويا الأخضر)
براعم الفاصوليا	**الباذنجان**
البروكلي	الكرنب الأجعد
كرنب بروكسل	**البامية**
الملفوف	البازلاء

المشروبات

مشروبات الفواكه المنكهة ذات المحليات معدومة السعرات الحرارية (ماركة الباي والزيفيا)	اللبن كامل الدسم

التوابل والمُحليات

تغميسات الزبادي اليوناني	توابل السلطة المحتوية على نوعين أو ثلاثة من الكربوهيدرات أو النشويات
الحمص	المحليات المصنوعة من السكر الكحولي (المالتيتول والسوربيتول)

تجنَّب هذه الأطعمة أو لا تتناولها يوميًّا

الدهون والزيوت	
زيت الكانولا	زيت فول الصويا
السمن النباتي	**الدهون المتحولة**
زيت الفول السوداني	

منتجات الألبان (تجنَّب منها المنتجات قليلة الدسم)

الحليب المكثف	**الحليب منزوع الدسم أو قليل الدسم**
المثلجات عالية السكريات	

البروتينات: تجنب أي بروتينات مخبوزة أو مقدمة مع صلصات سكرية

الخضراوات والفواكه والحبوب

التفاح	**المربى والهلام والأطعمة المحفوظة**
المشمش	المانجو
الموز	**الشمام**
الفواكه المعلبة	البرتقال
الكرز	**الخوخ**
البلح	الكمثرى
الليمون الهندي	**الموز الهندي**
العنب	الزبيب

المشروبات

عصير الفواكه	**المياه الغازية، بما فيها المشروبات الغازية المستخدمة للتخسيس**
	المشروبات الرياضية (ماركة جاتوريد)

التوابل والمُحليات

نبات الأجاف	**العسل**
أسبارتام	شراب القيقب
شراب الذرة أو شراب الذرة عالي الفركتوز	**مادة السكرالوز**
سكر الفركتوز	السكر (الأبيض والبني)

المصادر

لقد ذكرت كتبًا عديدة ومراجع إلكترونية في هذا الكتاب قد تريد أن تقرأها لأجل معرفة المزيد من المعلومات عن الأمور التي ناقشناها.

الكتب

- *The Art and Science of Low Carbohydrate Living* by Jeff Volek and Stephen Phinney
- *Good Calories, Bad Calories* by Gary Taubes
- *The Big Fat Surprise* by Nina Teicholz
- *The Diabetes Code and The Obesity Code* by Dr. Jason Fung
- *The Alzheimer"s Antidote* by Amy Berger
- *Protein Power* by Michael and Mary Dan Eades
- *Always Hungry?* by Dr. David Ludwig
- *The Diabetes Solution* by Dr. Richard Bernstein
- *Eat Rich, Live Long* by Ivor Cummins and Dr. Jeff Gerber
- *The Hungry Brain* by Stephan Guyenet
- *Get Strong* by Al Kavadlo and Danny Kavadlo

المراجع الإلكترونية

- www.ruled.me موقع يتضمن نصائح ووصفات خاصة بالحمية الكيتونية.
- www.dietdoctor.com: موقع يتضمن نصائح ووصفات خاصة بالحمية الكيتونية منخفضة الكربوهيدرات.
- قناة اليوتيوب الخاصة بـ "جيري تيكسيرا" :Body Weight Strength تقدم مقاطع فيديو مجانية للتمارين الرياضية التي تستخدم فيها جسدك فقط للمقاومة.

ملاحظات

تمهيد

1. *Jones, D.S., et al., The burden of disease and the changing task of medicine. NEJM, 2012. 366: p. 2333-8.*
2. *Araujo, J., J. Cai, and J. Stevens, Prevalence of optimal metabolic health in American adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2016. Metab Syndr Relat Disord, 2019. 17(1): p. 46-52.*

مقدمة

1. *Araujo, J., J. Cai, and J. Stevens, Prevalence of optimal metabolic health in American adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2016. Metab Syndr Relat Disord, 2019. 17(1): p. 46-52.*

الفصل 1

1. *Menke, A., et al., Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. JAMA, 2015. 314(10): p. 1021-9; McClain, A.D., et al., Adherence to a low- fat vs. low-carbohydrate diet differs by insulin resistance status. Diabetes Obes Metab, 2013. 15(1): p. 87-90.*
2. *Araujo, J., J. Cai, and J. Stevens, Prevalence of Optimal Metabolic Health in American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2016. Metab Syndr Relat Disord, 2019. 17(1): p. 46-52.*
3. Chiarelli, F. and M.L. Marcovecchio, *Insulin resistance and obesity in childhood.* Eur J Endocrinol, 2008. 159 Suppl 1: p. S67-74.
4. Roglic, G., C. Varghese, and T. Thamarangsi, *Diabetes in South-East Asia: burden, gaps, challenges and ways forward.* WHO South East Asia J Public Health, 2016. 5(1): p. 1-4.

5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html. Published 2019. Accessed December 23, 2019.
6. International Diabetes Federation. *4: Diabetes by region.* In: IDF Diabetes Atlas. 9th ed https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf#page=68&zoom=auto. Published 2019. Accessed December 23, 2019.
7. *Martin, B.C., et al., Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet, 1992. 340(8825): p. 925-9; Pories, W.J. and G.L. Dohm, Diabetes: have we got it all wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. Diabetes Care, 2012. 35(12): p. 2438-42; Weyer, C., et al., A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. Diabetes, 2000. 49(12): p. 2094-101; Kekalainen, P., et al., Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes. Diabetes Care, 1999. 22(1): p. 86-92; Crofts, C.A.P., K. Brookler, and G. Henderson, Can insulin response patterns predict metabolic disease risk in individuals with normal glucose tolerance? Diabe- tologia, 2018. 61(5): p. 1233; DiNicolantonio, J.J., et al., Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. Open Heart, 2017. 4(2): p. e000656.*
8. Falta, W. and R. Boller [title not available]. Wien Klin Wochenschr, 1949. 61(14): p. 221; Falta, W., *Insularer und Insulinresistenter Diabetes.* Klin Wochenschr, 1931. 10(10): p. 438-443.

الفصل 2

1. Kraft, Joseph R. *Diabetes Epidemic & You.* Bloomington, IN: Trafford Publishing, 2008.
2. *Haffner, S.M., et al., Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA, 1990. 263(21): p. 2893-8; Despres, J.P., et al., Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? Eur Heart J, 1996. 17(10): p. 1453-4; Reaven, G.M., Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. Am Heart J, 1991. 121(4 Pt 2): p. 1283-8; Pyorala, M., et al., Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. Circulation, 1998. 98(5): p. 398-404; Despres, J.P., et al., Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med, 1996. 334(15): p.*

952-7.

3. *Goff, D.C., Jr., et al., Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care, 2003. 26(3): p. 805-9.*
4. *DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991. 14(3): p. 173-94.*
5. *DiNicolantonio, J.J., J.H. O'Keefe, and S.C. Lucan, An unsavory truth: sugar, more than salt, predisposes to hypertension and chronic disease. Am J Cardiol, 2014. 114(7): p. 1126-8; Stamler, J., A.W. Caggiula, and G.A. Grandits, Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Clin Nutr, 1997. 65(1 Suppl): p. 338S-365S.*
6. *Chiu, S., et al., Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr, 2016. 103(2): p. 341-7.*
7. Goodfriend, T.L., B.M. Egan, and D.E. Kelley, *Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1999. 60(5-6): p. 401-5.
8. *Steinberg, H.O., et al., Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest, 1994. 94(3): p. 1172-9.*
9. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation, 1998. 97(18): p. 1837-47.
10. *Barter, P., et al., HDL cholesterol., very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med, 2007. 357(13): p. 1301-10; Schatz, I.J., et al., Cholesterol and allcause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet, 2001. 358(9279): p. 351-5.*
11. *Lamarche, B., et al., Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation, 1997, 95(1): p. 69-75.*
12. *Fan, X., et al., Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio: a surrogate to predict insulin resistance and low-density lipoprotein cholesterol particle size in nondiabetic patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry, 2011. 72(6): p. 806-12.*
13. *Selby, J.V., et al., LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. Circulation, 1993. 88(2): p. 381-7; Reaven, G.M., et al., Insulin resistance and*

hyperin- sulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest, 1993. 92(1): p. 141-6.

14. *Luirink, I.K., et al., 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. NEJM, 2019. 381(16): p. 1547-56.*
15. *Ray, K.K., et al., Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a metaanalysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med, 2010. 170(12): p. 1024-31.*
16. Choi, C.U., et al., *Statins do not decrease small, dense low-density lipoprotein.* Tex Heart Inst J, 2010. 37(4): p. 421-8.
17. *Culver, A.L., et al., Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med, 2012. 172(2): p. 144-52.*
18. *Graham, D.J., et al., Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid- lowering drugs. JAMA, 2004. 292(21): p. 2585-90; Volek, J.S., et al., Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. Metabolism, 2002. 51(7): p. 864-70.*
19. *Urbano, F., et al., Impaired glucagon suppression and reduced insulin sensitivity in subjects with prediabetes undergoing atorvastatin therapy. Eur J Endocrinol, 2019. 181(6): p. 181-6.*
20. *Faxon, D.P., et al., Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation, 2004. 109(21): p. 2595-604.*
21. Steinberg, D. and J.L. Witztum, *Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. 30(12): p. 2311-6.
22. *Jira, W. and G. Spiteller, Dramatic increase of linoleic acid peroxidation products by aging, atherosclerosis, and rheumatoid arthritis. Adv Exp Med Biol, 1999. 469: p. 479-83.*
23. *Spiteller, G., Linoleic acid peroxidation—the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein—and its relationship to chronic diseases. Chem Phys Lipids, 1998. 95(2): p. 105-62.*
24. *Haffner, S.M., et al., Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation, 2000. 101(9): p. 975-80; Festa, A., et al., Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, 2000. 102(1): p. 42-7.*

25. Kawashima, S. and M. Yokoyama, *Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. 24(6): p. 998-1005.
26. *Ridker, P.M., et al., Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med, 2002. 347(20): p. 1557-65; Janoskuti, L., et al., High levels of C-reactive protein with low total cholesterol concentrations additively predict all-cause mortality in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest, 2005. 35(2): p. 104-11.*
27. *Krogh-Madsen, R., et al., Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. 286(5): p. E766-72.*
28. *Fishel, M.A., et al., Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. Arch Neurol, 2005. 62(10): p. 1539-44.*
29. *Park, Y.M., et al., Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. Lab Invest, 2012. 92(8): p. 1171-80.*
30. *Sakai, Y., et al., Patients with dilated cardiomyopathy possess insulin resistance independently of cardiac dysfunction or serum tumor necrosis factor-alpha. Int Heart J, 2006. 47(6): p. 877-87.*
31. *Shah, A. and R.P. Shannon, Insulin resistance in dilated cardiomyopathy. Rev Cardiovasc Med, 2003. 4 Suppl 6: p. S50-7; Ouwens, D.M. and M. Diamant, Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Arch Physiol Biochem, 2007. 113(2): p. 76-86.*
32. *Murakami, K., et al., Insulin resistance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J, 2004. 68(7): p. 650-5; Geffner, M.E., T.V. Santulli, Jr., and S.A. Kaplan, Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy: insulin action in the face of insulin resistance? J Pediatr, 1987. 110(1): p. 161.*

الفصل 3

1. *Bingham, E.M., et al., The role of insulin in human brain glucose metabolism: an [18]fluoro- deoxyglucosepositron emission tomography study. Diabetes, 2002. 51(12): p. 3384-90.*
2. *Swanson, R.A. and D.W. Choi, Glial glycogen stores affect neuronal survival during glucose deprivation in vitro. J Cereb Blood Flow Metab, 1993. 13(1): p. 162-9.*
3. *Porte, D., Jr., D.G. Baskin, and M.W. Schwartz, Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans. Diabetes, 2005. 54(5): p. 1264-76.*
4. Zhao, W.Q. and D.L. Alkon, *Role of insulin and insulin receptor in learning and mem-*

ory. Mol Cell Endocrinol, 2001. 177(1-2): p. 125-34.

5. *Biessels, G.J., et al., Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. Brain Res, 1998. 800(1): p. 125-35.*
6. *Bourdel-Marchasson, I., et al., Insulin resistance, diabetes and cognitive function: consequences for preventative strategies. Diabetes Metab, 2010. 36(3): p. 173-81.*
7. *Anthony, K., et al., Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? Diabetes, 2006. 55(11): p. 2986-92.*
8. *Whitlow, C.T., et al., Effects of type 2 diabetes on brain structure and cognitive function: African American-Diabetes Heart Study MIND. Am J Neuroradiol, 2015. 36(9): p. 1648-53.*
9. *Kamal, A., et al., Hyperinsulinemia in rats causes impairment of spatial memory and learning with defects in hippocampal synaptic plasticity by involvement of postsynaptic mechanisms. Exp Brain Res, 2013. 226(1): p. 45-51.*
10. Querfurth, H.W. and F.M. LaFerla, *Alzheimer' disease.* N Engl J Med, 2010. 362(4): p. 329-44.
11. Qiu, C., D. De Ronchi, and L. Fratiglioni, *The epidemiology of the dementias: an update.* Curr Opin Psychiatry, 2007. 20(4): p. 380-5.
12. Accardi, G., et al., *Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes?* Rejuvenation Res, 2012. 15(2): p. 217-21.
13. *Sadigh-Eteghad, S., M. Talebi, and M. Farhoudi, Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer's disease. A meta-analysis. Neurosciences (Riyadh), 2012. 17(4): p. 321-6.*
14. *Kuusisto, J., et al., Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. BMJ, 1997. 315(7115): p. 1045-9.*
15. Owen, A.M., et al., *Putting brain training to the test.* Nature, 2010. 465(7299): p. 775-8.
16. Watson, G.S., et al., *Insulin increases CSF Abeta42 levels in normal older adults.* Neurology, 2003. 60(12): p. 1899-903.
17. *Gasparini, L., et al., Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. J Neurosci, 2001. 21(8): p. 2561-70.*
18. *Hong, M. and V.M. Lee, Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. J Biol Chem, 1997. 272(31): p. 19547-53.*
19. *Schubert, M., et al., Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and*

promotes tau phosphorylation. J Neurosci, 2003. 23(18): p. 7084-92.

20. *Zolochevska, O., et al., Postsynapticproteome of non-demented individuals with Alzheimer's disease neuropathology. J Alzheimers Dis, 2018. 65(2): p. 659-82.*
21. Owen, O.E., et al., *Brain metabolism during fasting.* J Clin Invest, 1967. 46(10): p. 1589-95.
22. *Contreras, C.M. and A.G. Gutierrez-Garcia, Cognitive impairment in diabetes and poor glucose utilization in the intracellular neural milieu. Med Hypotheses, 2017. 104: p. 160-165; Mosconi, L., et al., FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. 36(5): p. 811-22; Berger, A., Insulin resistance and reduced brain glucose metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. J Insulin Resistance, 2016. 1(1).*
23. *Kivipelto, M., et al., Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ, 2001. 322(7300): p. 1447-51.*
24. *Peila, R., et al., Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes, 2002. 51(4): p. 1256-62.*
25. *Figlewicz, D.P., et al., Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: a molecular study. Brain Res, 1996. 736(1-2): p. 54-60.*
26. Lozovsky, D., C.F. Saller, and I.J. Kopin, *Dopamine receptor binding is increased in diabetic rats.* Science, 1981. 214(4524): p. 1031-3.
27. *Caravaggio, F., et al., Reduced insulin sensitivity is related to less endogenous dopamine at D2/3 receptors in the ventral striatum of healthy nonobese humans. Int J Neuropsychophar- macol, 2015. 18(7): p. pyv014.*
28. *Pijl, H., Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a "thrifty"genotype underlying the metabolic syndrome? Eur J Pharmacol, 2003. 480(1-3): p. 125-31.*
29. *Henderson, D.C., et al., Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. Am J Psychiatry, 2000. 157(6): p. 975-81.*
30. Ober, S.K., R. Hudak, and A. Rusterholtz, *Hyperglycemia and olanzapine.* Am J Psychiatry, 1999. 156(6): p. 970; Sharma, A.M., U. Schorr, and A. Distler, *Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects.* Hypertension, 1993. 21(3): p. 273-9.
31. *Aviles-Olmos, I., et al., Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. Brain, 2013. 136(Pt 2): p. 374-84.*

32. *Podolsky, S. and N.A. Leopold, Abnormal glucose tolerance and arginine tolerance tests in Huntington's disease. Gerontology, 1977. 23(1): p. 55-63.*
33. *Schubotz, R., et al., [Fatty acid patterns and glucose tolerance in Huntington's chorea (author's transl)]. Res Exp Med (Berl), 1976. 167(3): p. 203-15.*
34. *Hurlbert, M.S., et al., Mice transgenic for an expanded CAG repeat in the Huntington's disease gene develop diabetes. Diabetes, 1999. 48(3): p. 649-51.*
35. *Fava, A., et al., Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a crosssectional study. Eur J Neurol, 2014. 21(2): p. 267-72.*
36. *Cavestro, C., et al., Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? Headache, 2007. 47(10): p. 1436-42.*
37. *Cavestro, C., et al., Alpha-lipoic acid shows promise to improve migraine in patients with insulin resistance: a 6-month exploratory study. J Med Food, 2018. 21(3): p. 269-73.*
38. *Kim, J.H., et al., Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. Cephalalgia, 2010. 30(1): p. 53-61.*
39. Grote, C.W. and D.E. Wright, *A Role for insulin in diabetic neuropathy.* Front Neurosci, 2016. 10: p. 581.

الفصل 4

1. *Seethalakshmi, L., M. Menon, and D. Diamond, The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. J Urol, 1987. 138(1): p. 190-4; Tesone, M., et al., Ovarian dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. Proc Soc Exp Biol Med, 1983. 174(1): p. 123-30.*
2. *Pitteloud, N., et al., Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(5): p. 2636-41.*
3. *Dunaif, A., Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev, 1997. 18(6): p. 774-800.*
4. *Dimartino-Nardi, J., Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. Acta Paediatr Suppl, 1999. 88(433): p. 67-72.*
5. *Hiden, U., et al., Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. J Anat, 2009. 215(1): p. 60-8.*
6. *Berlato, C. and W. Doppler, Selective response to insulin versus insulin-like growth factor-I and -II and up-regulation of insulin receptor splice variant B in the differentiated mouse mammary epithelium. Endocrinology, 2009. 150(6): p. 2924-33.*

7. Hadden, D.R. and C. McLaughlin, *Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy.* Semin Fetal Neonatal Med, 2009. 14(2): p. 66-71.
8. *Catalano, P.M., et al., Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol, 1991. 165(6 Pt 1): p. 1667-72.*
9. Milner, R.D. and D.J. Hill, *Fetal growth control: the role of insulin and related peptides.* Clin Endocrinol (Oxf), 1984. 21(4): p. 415-33.
10. Berkowitz, G.S., et al., *Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes.* Am J Epidemiol, 1992. 135(9): p. 965-73.
11. *Bellamy, L., et al., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2009. 373(9677): p. 1773-9.*
12. *Wolf, M., et al., First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(4): p. 1563-8.*
13. Kaaja, R., *Insulin resistance syndrome in preeclampsia.* Semin Reprod Endocrinol, 1998. 16(1): p. 41-6.
14. *Anim-Nyame, N., et al., Relationship between insulin resistance and tissue blood flow in preeclampsia. J Hypertens, 2015. 33(5): p. 1057-63.*
15. *Koga, K., et al., Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(5): p. 2348-51.*
16. *Ravelli, A.C., et al., Obesity at the age of 50 in men and women exposed to famine prenatally. Am J Clin Nutr, 1999. 70(5): p. 811-6.*
17. *Gillman, M.W., et al., Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. Pediatrics, 2003. 111(3): p. e221-6.*
18. *Xiong, X., et al., Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. Am J Epidemiol, 2002. 155(3): p. 203-9.*
19. *Ayyavoo, A., et al., Pre-pubertal children born post-term have reduced insulin sensitivity and other markers of the metabolic syndrome. PLoS One, 2013. 8(7): p. e67966.*
20. *Phillips, D.I., et al., Thinness at birth and insulin resistance in adult life. Diabetologia,*
1994. *37(2): p. 150-4; Byberg, L., et al., Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. Diabetologia, 2000. 43(1): p. 54-60.*
21. *Friedrichsen, M., et al., Muscle inflammatory signaling in response to 9 days of physical inactivity in young men with low compared with normal birth weight. Eur J Endocrinol,*
2012. 167(6): p. 829-38.

22. *Li, C., M.S. Johnson, and M.I. Goran, Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African-American children. Diabetes Care, 2001. 24(12): p. 2035-42.*
23. *Phillips, D.I., et al., Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(3): p. 757-60.*
24. *Yajnik, C.S., et al., Paternal insulin resistance and fetalgrowth: problem for the "fetal insulin" and the "fetal origins" hypotheses. Diabetologia, 2001. 44(9): p. 1197-8; Knight, B., et al., Offspring birthweight is not associated with paternal insulin resistance. Diabetologia, 2006. 49(11): p. 2675-8.*
25. *Wannamethee, S.G., et al., Birthweight of offspring and paternal insulin resistance and paternal diabetes in late adulthood: cross sectional survey. Diabetologia, 2004. 47(1): p. 12-8.*
26. Marasco, L., C. Marmet, and E. Shell, *Polycystic ovary syndrome: a connection to insufficient milk supply?* J Hum Lact, 2000. 16(2): p. 143-8.
27. *Gunderson, E.P., et al., Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. Diabetes Care, 2012. 35(1): p. 50-6.*
28. *Velazquez, E.M., et al., Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsu- linemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism, 1994. 43(5): p. 647-54.*
29. *Murakawa, H., et al., Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate. J Reprod Med, 1999. 44(1): p. 23-7.*
30. *Mauras, N., et al., Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(6): p. 1886-92.*
31. *Wang, C., et al., Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2011. 34(7): p. 1669-75.*
32. *Niskanen, L., et al., Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab, 2004. 6(3): p. 208-15.*
33. *Simon, D., et al., Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. Diabetologia, 1992. 35(2): p. 173-7; Pitteloud, N., et al., Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(5): p. 2636-41.*

34. *Ackerman, G.E., et al., Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. J Clin Endocrinol Metab, 1981. 53(2): p. 412-7.*
35. Walker, W.H., *Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis.* Spermatogenesis, 2011. 1(2): p. 116-120.
36. *Braun, M., et al., Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey." Int J Impot Res, 2000. 12(6): p. 305-11.*
37. *De Berardis, G., et al., Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and psychological factors. J Urol, 2003. 169(4): p. 1422-8.*
38. *Yao, F., et al., Erectile dysfunction may be the first clinical sign of insulin resistance and endothelial dysfunction in young men. Clin Res Cardiol, 2013. 102(9): p. 645-51.*
39. *Sullivan, M.E., et al., Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res, 1999. 43(3): p. 658-65.*
40. Ahima, R.S., et al., *Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice.* J Clin Invest, 1997. 99(3): p. 391-5.
41. *Wehkalampi, K., et al., Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(3): p. 723-8.*
42. *Ellis, B.J., et al., Quality of early family relationships and individual differences in the timing ofpubertal maturation in girls: a longitudinal test of an evolutionary model. J Pers Soc Psychol, 1999. 77(2): p. 387-401.*
43. Dunger, D.B., M.L. Ahmed, and K.K. Ong, *Effects of obesity on growth and puberty.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. 19(3): p. 375-90.
44. Ismail, A.I., J.M. Tanzer, and J.L. Dingle, *Current trends of sugar consumption in developing societies.* Community Dent Oral Epidemiol, 1997. 25(6): p. 438-43.
45. *Seidell, J.C., Obesity, insulin resistance and diabetes—a worldwide epidemic. Br J Nutr, 2000. 83 Suppl 1: p. S5-8.*
46. Lee, J.M., et al., *Weight status in young girls and the onset of puberty.* Pediatrics, 2007. 119(3): p. e624-30.
47. Soliman, A., V. De Sanctis, and R. Elalaily, *Nutrition and pubertal development.* Indian J Endocrinol Metab, 2014. 18(Suppl 1): p. S39-47; Ibanez, L., et al., *Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(8): p. 2888-91.

48. *Preece, M.A., Puberty in children with intrauterine growth retardation. Horm Res, 1997. 48 Suppl 1: p. 30-2; Ibanez, L., et al., Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab,* 1998. 83(10): p. 3558-62.
49. Cianfarani, S., D. Germani, and F. Branca, *Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-upgrowth" hypothesis.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999. 81(1): p. F71-3.
50. Grinspoon, S., et al., *Serum leptin levels in women with anorexia nervosa.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(11): p. 3861-3.
51. *Weimann, E., et al., [Effect of high performance sports on puberty development of female and male gymnasts]. Wien Med Wochenschr, 1998. 148(10): p. 231-4.*
52. Russell, G.F., *Premenarchal anorexia nervosa and its sequelae.* J Psychiatr Res, 1985. 19(2-3): p. 363-9.

الفصل 5

1. Xu, J., et al., *Deaths: final data for 2007.* Natl Vital Stat Rep, 2010. 58(19): p. 1-19.
2. Seyfried, T.N., *Cancer as a mitochondrial metabolic disease.* Front Cell Dev Biol, 2015. 3: p. 43.
3. Kim, J.W. and C.V. Dang, *Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect.* Cancer Res, 2006. 66(18): p. 8927-30.
4. Baserga, R., F. Peruzzi, and K. Reiss, *The IGF-1 receptor in cancer biology.* Int J Cancer,
2003. *107(6): p. 873-7; Peyrat, J.P., et al., Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. Eur J Cancer, 1993. 29A(4): p. 492-7; Cohen, P., D.M. Peehl, and R. Rosenfeld, Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Br J Cancer, 1998. 78(4): p. 554-6.*
5. *Tsujimoto, T., H. Kajio, and T. Sugiyama, Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observa- tionalstudy. Int J Cancer, 2017. 141(1): p. 102-111.*
6. *Goodwin, P.J., et al., Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol, 2002. 20(1): p. 42-51.*
7. Papa, V., et al., *Elevated insulin receptor content in human breast cancer.* J Clin Invest, 1990. 86(5): p. 1503-10.
8. *Bodmer, M., et al., Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. Diabetes Care, 2010. 33(6): p. 1304-8.*
9. Cleary, M.P. and M.E. Grossmann, *Minireview: Obesity and breast cancer: the estro-*

gen connection. Endocrinology, 2009. 150(6): p. 2537-42.

10. *Dahle, S.E., et al., Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2002. 168(2): p. 599-604.*
11. Hsing, A.W., et al., *Insulin resistance and prostate cancer risk.* J Natl Cancer Inst, 2003. 95(1): p. 67-71.
12. *Barnard, R.J., et al., Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome? Obes Rev, 2002. 3(4): p. 303-8.*
13. *Albanes, D., et al., Serum insulin,glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2009. 101(18): p. 1272-9.*
14. Cox, M.E., et al., *Insulin receptor expression by human prostate cancers.* Prostate, 2009. 69(1): p. 33-40.
15. *Trevisan, M., et al., Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(9): p. 937-41; Kang, H.W., et al., Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. Am J Gastroenterol, 2010. 105(1): p. 178-87; Colangelo, L.A., et al., Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. 11(4): p. 385-91.*
16. *Komninou, D., et al., Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. Exp Biol Med (Maywood), 2003. 228(4): p. 396-405; Tran, T.T., et al., Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. Endocrinology, 2006. 147(4): p. 1830-7.*
17. *Sukhotnik, I., et al., Oral insulin enhances intestinal regrowth following massive small bowel resection in rat. Dig Dis Sci, 2005. 50(12): p. 2379-85.*
18. Katic, M. and C.R. Kahn, *The role of insulin and IGF-I signaling in longevity.* Cell Mol Life Sci, 2005. 62(3): p. 320-43.
19. *Lee, S.J., C.T. Murphy, and C. Kenyon, Glucose shortens the life span of C. elegans by downregulating DAF-16/FOXO activity and aquaporin gene expression. Cell Metab,* 2009. 10(5): p. 379-91.

الفصل 6

1. *Colman, R.J., et al., Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science, 2009. 325(5937): p. 201-4.*
2. *Mattison, J.A., et al., Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. Nature, 2012. 489(7415): p. 318-21.*
3. Wijsman, C.A., et al., *Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity.* Aging Cell, 2011. 10(1): p. 114-21.

4. *Bonafe, M., et al., Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(7): p. 3299-304.*
5. Flier, J.S., *Metabolic importance of acanthosis nigricans.* Arch Dermatol, 1985. 121(2): p. 193-4.
6. Kahana, M., et al., *Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus.* Acta Derm Vene- reol, 1987. 67(2): p. 175-7.
7. *Davidovici, B.B., et al., Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol, 2010. 130(7): p. 1785-96.*
8. *Pereira, R.R., S.T. Amladi, and P.K. Varthakavi, A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. Indian J Dermatol, 2011. 56(5): p. 520-6; Boehncke, S., et al., Psoriasis patients show signs of insulin resistance. Br J Dermatol, 2007. 157(6): p. 1249-51.*
9. *Del Prete, M., et al., Insulin resistance and acne: a new risk factor for men ? Endocrine,* 2012. 42(3): p. 555-60.
10. Frisina, S.T., et al., *Characterization of hearing loss in aged type II diabetics.* Hear Res, 2006. 211(1-2): p. 103-13.
11. Proctor, B. and C. Proctor, *Metabolic management in Meniere's disease.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1981. 90(6 Pt 1): p. 615-8.
12. Lavinsky, L., et al., *Hyperinsulinemia and tinnitus: a historical cohort.* Int Tinnitus J, 2004. 10(1): p. 24-30.
13. *Updegraff, W.R., Impaired carbohydrate metabolism and idiopathic Meniere's disease. Ear Nose Throat J, 1977. 56(4): p. 160-3.*
14. *Srikanthan, P. and A.S. Karlamangla, Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(9): p. 2898-903.*
15. *DeFronzo, R.A., Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes, 1988. 37(6): p. 667-87.*
16. *Goodpaster, B.H., et al., The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 2006. 61(10): p. 1059-64.

17. *Siew, E.D., et al., Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. Kidney Int, 2007. 71(2): p. 146-52; Park,*

S.W., et al., Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2009. 32(11): p. 1993-7; Guillet, C. and Y. Boirie, Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? Diabetes Metab, 2005. 31 Spec No 2: p. 5S20-5S26.

18. *Pappolla, M.A., et al., Is insulin resistance the cause of fibromyalgia? A preliminary report. PLoS One, 2019. 14 (5): p. e0216079.*

19. *Verhaeghe, J., et al., The effects of systemic insulin, insulin-like growth factor-1 and growth hormone on bone growth and turnover in spontaneously diabetic BB rats. J Endocrinol, 1992. 134(3): p. 485-92.*

20. *Thomas, D.M., et al., Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. Bone, 1998. 23(3): p. 181-6.*

21. *Ferron, M., et al., Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. Bone, 2012. 50(2): p. 568-75.*

22. *Saleem, U., T.H. Mosley, Jr., and I.J. Kullo, Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. 30(7): p. 1474-8.*

23. *Skjodt, H., et al., Vitamin D metabolites regulate osteocalcin synthesis and proliferation of human bone cells in vitro. J Endocrinol, 1985. 105(3): p. 391-6.*

24. *Ronne, M.S., et al., Bone mass development is sensitive to insulin resistance in adolescent boys. Bone, 2019. 122: p. 1-7.*

25. *Haffner, S.M. and R.L. Bauer, The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. Metabolism, 1993. 42(6): p. 735-8.*

26. *Kelsey, J.L., et al., Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Epidemiol, 1992. 135(5): p. 477-89.*

27. Erbagci, A.B., et al., *Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus.* Clin Biochem, 2002. 35(4): p. 263-8; Krakauer, J.C., et al., *Bone loss and bone turnover in diabetes.* Diabetes, 1995. 44(7): p. 775-82; Isaia, G.C., et al., *Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus.* Acta Diabetol, 1999. 36(1-2): p. 35-8.

28. Thrailkill, K.M., et al., *Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. 289(5): p. E735-45.

29. *Faulhaber, G.A., et al., Low bone mineral density is associated with insulin resistance in bone marrow transplant subjects. Bone Marrow Transplant, 2009. 43(12): p. 953-7.*
30. *Silveri, F., et al., Serum levels of insulin in overweight patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1994. 21(10): p. 1899-902.*
31. *Mobasheri, A., et al., Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. Histol Histopathol, 2002. 17(4): p. 1239-67.*
32. Qiao, L., Li, Y., Sun, S., *Insulin exacerbates inflammation in fibroblast-like synoviocytes.* Inflammation, 2020. doi: 10.1007/s10753-020-01178-0.
33. *Svenson, K.L., et al., Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. Metabolism, 1988. 37(2): p. 125-30.*
34. *Clegg, D.O., et al., Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med, 2006. 354(8): p. 795-808.*
35. *Pham, T., et al., Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. Am J Med Sci, 2007. 333(6): p. 333-9.*
36. Vuorinen-Markkola, H. and H. Yki-Jarvinen, *Hyperuricemia and insulin resistance.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. 78(1): p. 25-9.

الفصل 7

1. *Locke, G.R., 3rd, et al., Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology, 1997. 112(5): p. 1448-56.*
2. *Chung, S.J., et al., Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of7078 Koreans undergoing health check-ups. Gut,*

2008. 57(10): p. 1360-5.

3. *Hsu, C.S., et al., Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther, 2011. 34(8): p. 994-1004.*
4. *Duggan, C., et al., Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. 11(8): p. 934-43.*
5. *Cameron, A.J., et al., Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. Gastroenterology, 1995. 109(5): p. 1541-6.*
6. *Guy, R.J., et al., Diabeticgastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and changes in vagus nerve morphology. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. 47(7): p. 686-91; Annese, V., et al., Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and*

neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. J Clin Gastroenterol, 1999. 29(2): p. 171-7.

7. *Eliasson, B., et al., Hyperinsulinaemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption. Diabetologia, 1995. 38(1): p. 79-85.*
8. *Playford, R.J., et al., Use of the alphaglucosidase inhibitor acarbose in patients with Middleton syndromenormal gastric anatomy but with accelerated gastric emptying causing postprandial reactive hypoglycemia and diarrhea. Can J Gastroenterol, 2013. 27(7): p. 403-4.*
9. *Johnsson, K.M., et al., Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. J Diabetes Complications, 2013. 27(5): p. 473-8.*
10. *Kraegen, E.W., et al., Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. Diabetes, 1991. 40(11): p. 1397-403.*
11. *Li, S., M.S. Brown, and J.L. Goldstein, Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation oflipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(8): p. 3441-6.*
12. *Choi, S.H. and H.N. Ginsberg, Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. Trends Endocrinol Metab, 2011. 22(9): p. 353-63.*
13. *Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. Aliment Pharmacol Ther, 2015. 41(1): p. 65-76.*
14. Paschos, P. and K. Paletas, *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.* Hip- pokratia, 2009. 13(1): p. 9-19.
15. *Le, K. A., et al., Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr,* 2009. 89(6): p. 1760-5.
16. *Stanhope, K.L., et al., Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest, 2009. 119(5): p. 1322-34.*
17. *Vos, M.B., et al., Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape J Med, 2008. 10(7): p. 160.*
18. Wojcicki, J.M. and M.B. Heyman, *Reducing childhood obesity by eliminating 100% fruit juice.* Am J Public Health, 2012. 102(9): p. 1630-3.
19. *Bray, G.A., S.J. Nielsen, and B.M. Popkin, Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr, 2004. 79(4): p. 537-43.*

20. *Yuan, J., et al., Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing Klebsiella pneumoniae. Cell Metab, 2019. 30(4): p. 675-88 e7.*
21. *Marchesini, G., et al., Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med, 1999. 107(5): p. 450-5.*
22. Fabbrini, E. and F. Magkos, *Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction.* Nutrients, 2015. 7(6): p. 4995-5019.
23. Sheth, S.G., F.D. Gordon, and S. Chopra, *Nonalcoholic steatohepatitis.* Ann Intern Med, 1997. 126(2): p. 137-45.
24. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States.* Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S27-34.
25. *Fartoux, L., et al., Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut, 2005. 54(7): p. 1003-8.*
26. *D'Souza, R., C.A. Sabin, and G.R. Foster, Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. Am J Gastroenterol, 2005. 100(7): p. 1509-15.*
27. Tsai, C.J., et al., *Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease.* Am J Gastroenterol, 2008. 103(11): p. 2932-9; Mendez-Sanchez, N., et al., *Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease.* World J Gastroenterol, 2005. 11(11): p. 1653-7.
28. *Dubrac, S., et al., Insulin injections enhance cholesterol gallstone incidence by changing the biliary cholesterol saturation index and apo A-I concentration in hamsters fed a lithogenic diet. J Hepatol, 2001. 35(5): p. 550-7.*
29. *Biddinger, S.B., et al., Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. Nat Med, 2008. 14(7): p. 778-82.*
30. *Festi, D., et al., Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. 22(6): p. 592-600.*
31. Nakeeb, A., et al., *Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility.* J Gastrointest Surg, 2006. 10(7): p. 940-8; discussion 948-9.
32. *Gielkens, H.A., et al., Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans. J Hepatol, 1998. 28(4): p. 595-602.*
33. *Maringhini, A., et al., Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. Ann Intern Med, 1993. 119(2): p. 116-20.*
34. *Maringhini, A., et al., Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. Ann Intern Med, 1993. 119(2): p. 116-20.*
35. *Chiu, K.C., et al., Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathy-*

roid hormone level. Metabolism, 2000. 49(11): p. 1501-5.

36. *Saxe, A.W., et al., Parathyroid hormone decreases in vivo insulin effect on glucose utilization. Calcif Tissue Int, 1995. 57(2): p. 127-32.*
37. Kurella, M., J.C. Lo, and G.M. Chertow, *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults.* J Am Soc Nephrol, 2005. 16(7): p. 2134-40.
38. *Chen, J., et al., Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(2): p. 469-77.*
39. *Cusumano, A.M., et al., Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. Am J Kidney Dis, 2002. 40(5): p. 1075-85.*

الفصل 8

1. *GBD 2017 Diet Collaborators, Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet, 2019. 393(10184): 1958-72.*
2. *Carlsson, S., et al., Weight history, glucose intolerance, and insulin levels in middle-aged Swedish men. Am J Epidemiol, 1998. 148(6): p. 539-45.*
3. *Bao, W., S.R. Srinivasan, and G.S. Berenson, Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. Circulation, 1996. 93(1): p. 54-9.*
4. *Lazarus, R., Sparrow, D., et al., Temporal relations between obesity and insulin: longitudinal data from the Normative Aging Study. Am J Epidemiol, 1998; 147: p. 173-179.*
5. *Hivert, M.F., et al., The entero-insular axis and adipose tissue-related factors in the prediction of weight gain in humans. Int J Obesity, 2007; 31: p. 731-742.*
6. Falta, W., *Endocrine Diseases, Including Their Diagnosis and Treatment.* Philadelphia, PA: P. Blakiston's Son & Co., 1923.
7. Zhao, A.Z., K.E. Bornfeldt, and J.A. Beavo, *Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B.* J Clin Invest, 1998. 102(5): p. 869-73.
8. *Martin, S.S., A. Qasim, and M.P. Reilly, Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol, 2008. 52(15): p. 1201-10; Feinstein, A.R., The treatment of obesity: an analysis of methods, results, and factors which influence success. J Chronic Dis, 1960. 11: p. 349-93.*
9. Larranaga, A., M.F. Docet, and R.V. Garcia-Mayor, *Disordered eating behaviors in type 1 diabetic patients.* World J Diabetes, 2011. 2(11): p. 189-95.
10. *ADVANCE Collaborative Group, et al., Intensive blood glucose control and vascular*

outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008. 358(24): p. 2560-72.

11. *Henry, R.R., et al., Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. Diabetes Care, 1993. 16(1): p. 21-31.*
12. *Torbay, N., et al., Insulin increases body fat despite control of food intake and physical activity. Am J Physiol, 1985. 248(1 Pt 2): p. R120-4.*

الفصل 9

1. *Pankow, J.S., et al., Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. Diabetes Care, 2004. 27(3): p. 775-80.*
2. *Vaag, A., et al., Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest, 1995. 95(2): p. 690-8; Edwards, K.L., et al., Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. Genet Epidemiol, 1997. 14(3): p. 241-53; Mayer, E.J., et al., Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins. Am J Epidemiol, 1996. 143(4): p. 323-32.*
3. *Gerich, J.E., The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocr Rev, 1998. 19(4): p. 491-503.*
4. *Chiu, K.C., et al., Insulin sensitivity differs among ethnic groups with a compensatory response in beta-cell function. Diabetes Care, 2000. 23(9): p. 1353-8.*
5. Fagot-Campagna, A., *Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. 13 Suppl 6: p. 1395-402.
6. *Neel, J.V., Diabetes mellitus: a "thrifty"genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet, 1962. 14: p. 353-62.*
7. *Baschetti, R., Diabetes epidemic in newly Westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? J R Soc Med, 1998. 91(12): p. 622-5.*
8. Fink, R.I., et al., *Mechanisms of insulin resistance in aging.* J Clin Invest, 1983. 71(6): p. 1523-35.
9. *Thurston, R.C., et al., Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(10): p. 3487-94.*
10. *Verma, N., et al., Growth and hormonal profile from birth to adolescence of a girl with aro- matase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012. 25(11-12): p. 1185-90; Rochira, V., et al., Oestradiol replacement treatment and glucose homeostasis in two men with congenital aromatase deficiency: evidence for a role of oestradiol and sex steroids imbalance on insulin sensitivity in men. Diabet Med, 2007. 24(12): p. 1491-5.*
11. Carr, M.C., *The emergence of the metabolic syndrome with menopause.* J Clin Endocri-

nol Metab, 2003. 88(6): p. 2404-11.
12. *Salpeter, S.R., et al., Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab, 2006. 8(5): p. 538-54.*
13. Muller, M., et al., *Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(5): p. 2618-23.
14. *Kapoor, D., et al., Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, 2006. 154(6): p. 899-906.*

الفصل 10

1. *Marchesini, G., et al., Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med, 1999. 107(5): p. 450-5.*
2. *Pontiroli, A.E., M. Alberetto, and G. Pozza, Patients with insulinoma show insulin resistance in the absence of arterial hypertension. Diabetologia, 1992. 35(3): p. 294-5; Pon- tiroli, A.E., et al., The glucose clamp technique for the study of patients with hypoglycemia: insulin resistance as a feature of insulinoma. J Endocrinol Invest, 1990. 13(3): p. 241-5.*
3. *Penicaud, L., et al., Development of VMHobesity: in vivo insulin secretion and tissue insulin sensitivity. Am J Physiol, 1989. 257(2 Pt 1): p. E255-60.*
4. *Del Prato, S., et al., Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycae- mia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia, 1994. 37(10): p. 1025-35.*
5. *Henry, R.R., et al., Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. Diabetes Care, 1993. 16(1): p. 21-31.*
6. *Fourlanos, S., et al., Insulin resistance is a risk factor for progression to type 1 diabetes. Dia- betologia, 2004. 47(10): p. 1661-7.*
7. Kasper, J.S. and E. Giovannucci, *A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15(11): p. 2056-62; Shanik, M.H., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?* Diabetes Care, 2008. 31 Suppl 2: p. S262-8.
8. *Gleason, C.E., et al., Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet beta-cell line, HIT-T15. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. 279(5): p. E997-1002.*
9. *Lim, E.L., et al., Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia, 2011. 54(10): p. 2506-14.*

10. *Fiaschi-Taesch, N., et al., Survey of the human pancreatic beta-cell G1/Sproteome reveals a potential therapeutic role for cdk-6 and cyclin D1 in enhancing human beta-cell replication and function in vivo. Diabetes, 2009. 58(4): p. 882-93.*
11. *McFarlane, S.I., et al., Near-normoglycaemic remission in African-Americans with type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. Diabet Med, 2001. 18(1): p. 10-6.*
12. *Meier, J.J., Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? Diabetologia, 2008. 51(5): p. 703-13.*
13. Deibert, D.C. and R.A. DeFronzo, *Epinephrine-induced insulin resistance in man.* J Clin Invest, 1980. 65(3): p. 717-21.
14. *Holland, W.L., et al., Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. Cell Metab, 2007. 5(3): p. 167-79.*
15. *Fukuta, H., et al., Characterization and comparison of insulin resistance induced by Cushing syndrome or diestrus against healthy control dogs as determined by euglycemic- hyperinsulinemic glucose clamp profile glucose infusion rate using an artificial pancreas apparatus. J Vet Med Sci, 2012. 74(11): p. 1527-30.*
16. Galitzky, J. and A. Bouloumie, *Human visceral-fat-specific glucocorticoid tuning of adipo- genesis.* Cell Metab, 2013. 18(1): p. 3-5.
17. *Bastemir, M., et al., Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. Swiss Med Wkly, 2007. 137(29-30): p. 431-4.*
18. Reinehr, T. and W. Andler, *Thyroid hormones before and after weight loss in obesity.* Arch Dis Child, 2002. 87(4): p. 320-3.
19. *Dimitriadis, G., et al., The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. Eur J Clin Invest, 1997. 27(6): p. 475-83; Dimitriadis, G., et al., Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(12): p. 4930-7.*
20. *Arner, P., et al., Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. Diabetes, 1984. 33(4): p. 369-75.*

الفصل 11

1. *Item, F. and D. Konrad, Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. Obes Rev, 2012. 13 Suppl 2: p. 30-9.*
2. *Tran, T.T., et al., Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. Cell Metab, 2008. 7(5): p. 410-20.*
3. Amatruda, J.M., J.N. Livingston, and D.H. Lockwood, *Insulin receptor: role in the resistance of human obesity to insulin.* Science, 1975. 188(4185): p. 264-6.

4. *Taylor, R. and R.R. Holman, Normal weight individuals who develop Type 2 diabetes: the personal fat threshold. Clin Sci, 2015. 128: p. 405-410.*
5. Tang, W., et al., *Thiazolidinediones regulate adipose lineage dynamics.* Cell Metab, 2011. 14 (1): p. 116-22.
6. Tandon, P., R. Wafer, and J.E.N. Minchin, *Adipose morphology and metabolic disease.* J Exp Biol, 2018. 221(Pt Suppl 1).
7. *Kim, J.Y., et al., Adipose tissue insulin resistance in youth on the spectrum from normal weight to obese and from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Care, 2019. 42(2): p. 265-72.*
8. *Elrayess, M.A., et al., 4-hydroxynonenal causes impairment of human subcutaneous adi- pogenesis and induction of adipocyte insulin resistance. Free Radic Biol Med, 2017. 104: p. 129-37.*
9. *Prabhu, H.R., Lipid peroxidation in culinary oils subjected to thermal stress. Indian J Clin Biochem, 2000. 15(1): p. 1-5; Schneider, C., et al., Two distinct pathways of formation of 4-hydroxynonenal. Mechanisms of nonenzymatic transformation of the 9- and 13-hydroperoxides of linoleic acid to 4-hydroxyalkenals. J Biol Chem, 2001. 276(24): p. 20831-8; Schneider, C., N.A. Porter, and A.R. Brash, Routes to 4-hydroxynonenal: fundamental issues in the mechanisms of lipid peroxidation. J Biol Chem, 2008. 283(23): p. 15539-43.*
10. *Guyenet, S.J. and S.E. Carlson, Increase in adipose tissue linoleic acid of US adults in the last half century. Adv Nutr, 2015. 6(6): p. 660-4.*
11. *Ordonez, M., et al., Regulation of adipogenesis by ceramide 1-phosphate. Exp Cell Res, 2018. 372(2): p. 150-7; Long, S.D. and P.H. Pekala, Lipid mediators of insulin resistance: ceramide signalling down-regulates GLUT4gene transcription in 3T3-L1 adipocytes. Biochem J, 1996. 319 (Pt 1): p. 179-84.*
12. *Weyer, C., et al., Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. Diabetologia, 2000. 43(12): p. 1498-506.*
13. Gustafson, B., et al., *Insulin resistance and impaired adipogenesis.* Trends Endocrinol Metab, 2015. 26(4): p. 193-200.
14. *Chavez, J.A. and S.A. Summers, Lipid oversupply, selective insulin resistance, and lipotox- icity: molecular mechanisms. Biochim Biophys Acta, 2010. 1801(3): p. 252-65.*
15. Catanzaro, R., et al., *Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease.* World J Gastroenterol, 2016. 22(34): p. 7660-75.
16. *Wang, C.Y., et al., Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. J Am Heart Assoc, 2014.*

3(1): p. e000297; Lim, E.L., et al., Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia, 2011. 54(10): p. 2506-14.

17. *Dube, J.J., et al., Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete's paradox revisited. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. 294(5): p. E882-8.*
18. Turner, M.C., Martin, N.R.W., Player, D.J., et al., *Characterising hyperinsulinae- mia induced insulin resistance in human skeletal muscle cells.* J Mol Endocrinol, 2020. doi: 10.1530/JME-19-0169.; Hansen, M.E., Tippetts, T.S., et al., *Insulin increases ceramide synthesis in skeletal muscle.* J Diabetes Res, 2014. 765784.
19. Bindlish, S., L.S. Presswala, and F. Schwartz, *Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance.* Postgrad Med, 2015. 127(5): p. 511-6.

الفصل 12

1. *Sherrill, J.W. and R. Lawrence, Jr., Insulin resistance. The mechanisms involved and the influence of infection and refrigeration. U S Armed Forces Med J, 1950. 1(12): p. 1399-1409.*
2. Drobny, E.C., E.C. Abramson, and G. Baumann, *Insulin receptors in acute infection: a study of factors conferring insulin resistance.* J Clin Endocrinol Metab, 1984. 58(4): p. 710-6.
3. *Chee, B., B. Park, and P.M. Bartold, Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship. Int J Evid Based Healthc, 2013. 11(4): p. 317-29; Taylor, G.W., et al., Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol, 1996. 67(10 Suppl): p. 1085-93; Preshaw, P.M., et al., Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia, 2012. 55(1): p. 21-31.*
4. *Liefmann, R., Endocrine imbalance in rheumatoid arthritis and rheumatoid spondylitis; hyperglycemia unresponsiveness, insulin resistance, increased gluconeogenesis and mesenchymal tissue degeneration; preliminary report. Acta Med Scand, 1949. 136(3): p. 226-32; Chung, C.P., et al., Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. Arthritis Rheum, 2008. 58(7): p. 2105-12.*
5. *Bregenzer, N., et al., Increased insulin resistance and beta cell activity in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 2006. 12(1): p. 53-6.*
6. Wolfe, R.R., *Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma.* Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1997. 11(4): p. 645-57.

7. *Visser, M., et al., Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA, 1999. 282(22): p. 2131-5.*
8. *Hotamisligil, G.S., et al., IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. Science, 1996. 271(5249): p. 6 65- 8.*
9. *Hotamisligil, G.S., N.S. Shargill, and B.M. Spiegelman, Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science, 1993. 259(5091): p. 87-91.*
10. *Holland, W.L., et al., Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. J Clin Invest, 2011. 121(5): p. 1858-70; Hansen, M.E., et al., Lipopolysaccharide Disrupts Mitochondrial Physiology in Skeletal Muscle via Disparate Effects on Sphingolipid Metabolism. Shock, 2015. 44(6): p. 585-92.*
11. *Bikman, B.T., A role for sphingolipids in the pathophysiology of obesity-induced inflammation. Cell Mol Life Sci, 2012. 69(13): p. 2135-46.*
12. *Ibrahim, M.M., Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obes Rev, 2010. 11(1): p. 11-8.*
13. *Robinson, A.B., et al., RAGE signaling by alveolar macrophages influences tobacco smoke- induced inflammation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012. 302(11): p. L1192-9; Reynolds, P.R., K.M. Wasley, and C.H. Allison, Diesel particulate matter induces receptor for advanced glycation end-products (RAGE) expression in pulmonary epithelial cells, and RAGE signaling influences NF-kappaB-mediated inflammation. Environ Health Per- spect, 2011. 119(3): p. 332-6.*
14. *Chuang, K.J., et al., The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. Am J Respir Crit Care Med,* 2007. 176 (4): p. 370-6.
15. *Al-Shawwa, B.A., et al., Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. J Asthma, 2007. 44(6): p. 469-73.*
16. *Thuesen, B.H., et al., Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. Clin Exp Allergy, 2009. 39(5): p. 700-7.*
17. Shoelson, S.E., L. Herrero, and A. Naaz, *Obesity, inflammation, and insulin resistance.* Gastroenterology, 2007. 132(6): p. 2169-80.
18. Fisher-Wellman, K.H. and P.D. Neufer, *Linking mitochondrial bioenergetics to insulin resistance via redox biology.* Trends Endocrinol Metab, 2012. 23(3): p. 142-53.
19. *Furukawa, S., et al., Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest, 2004. 114(12): p. 1752-61; De Mattia, G., et al., Influence*

of reduced glutathione infusion on glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism, 1998. 47(8): p. 993-7.

20. *Evans, J.L., et al., Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabetes, 2003. 52(1): p. 1-8.*
21. *Asemi, Z., et al., Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive-pro- tein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. J Nutr,* 2013. *143(9): p. 1432-8; Fang, F., Z. Kang, and C. Wong, Vitamin E tocotrienols improve insulin sensitivity through activating peroxisome proliferator-activated receptors. Mol Nutr Food Res, 2010. 54(3): p. 345-52.*
22. *de Oliveira, A.M., et al., The effects of lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract, 2011. 92(2): p. 253-60; Hsu, C.H., et al., Does supplementation with green tea extract improve insulin resistance in obese type 2 diabetics? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. Altern Med Rev, 2011. 16(2): p. 157-63.*

الفصل 13

1. *Coogan, P.F., et al., Air pollution and incidence of hypertension and diabetes mellitus in black women living in Los Angeles. Circulation, 2012. 125(6): p. 767-72; Brook, R.D., et al., Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. Sci Total Environ, 2013. 448: p. 66-71.*
2. *Nemmar, A., et al., Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. Circulation, 2002. 105(4): p. 411-4.*
3. *Pirkle, J.L., et al., Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. JAMA, 1996. 275(16): p. 1233-40; Pirkle, J.L., et al., Trends in the exposure of nonsmokers in the U.S. population to secondhand smoke: 1988-2002. Environ Health Perspect, 2006. 114(6): p. 853-8.*
4. *Vital signs: nonsmokers' exposure to secondhand smoke—United States, 1999-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. 59(35): p. 1141-6.*
5. Facchini, F.S., et al., *Insulin resistance and cigarette smoking.* Lancet, 1992. 339(8802): p. 1128-30.
6. *Ebersbach- Silva, P., et al., Cigarette smoke exposure severely reduces peripheral insulin sensitivity without changing GLUT4 expression in oxidative muscle of Wistar rats. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013. 57(1): p. 19-26; Thatcher, M.O., et al., Ceramides*

mediate cigarette smoke-induced metabolic disruption in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014. 307(10): p. E919-27; Borissova, A.M., et al., The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level. Diabetes Metab, 2004. 30(2): p. 147-52; Attvall, S., et al., Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. J Intern Med, 1993. 233(4): p. 327-32.

7. *Borissova, A.M., et al., The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level. Diabetes Metab, 2004. 30(2): p. 147-52; Vital signs: nonsmokers' exposure to secondhand smoke—United States, 1999-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 2010. 59(35): p. 1141-6.
8. *Attvall, S., et al., Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. J Intern Med, 1993. 233(4): p. 327-32; Thatcher, M.O., et al., Ceramides mediate cigarette smoke-induced metabolic disruption in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014. 307(10): p. E919-27.*
9. *Adhami, N., et al., A Health Threat to Bystanders Living in the Homes of Smokers: How Smoke Toxins Deposited on Surfaces Can Cause Insulin Resistance. PLoS One, 2016. 11(3): p. e0149510.*
10. *Wu, Y., et al., Activation of AMPKa2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin resistance in vivo. Nat Med, 2015. 21(4): p. 373-82.*
11. *Bergman, B.C., et al., Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. Diabetes, 2012. 61(12): p. 3156-66.*
12. *Assali, A.R., et al., Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. Clin Cardiol, 1999. 22(5): p. 357-60.*
13. *van Zyl-Smit, R.N., Electronic cigarettes: the potential risks outweigh the benefits. S Afr Med J, 2013. 103 (11): p. 833.*
14. *Olney, J.W., Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. Science, 1969. 164(3880): p. 719-21.*
15. *Chevassus, H., et al., Effects of oral monosodium (L)-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol, 2002. 53(6): p. 641-3.*
16. *Insawang, T., et al., Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. Nutr Metab (Lond), 2012. 9(1): p. 50.*
17. *Cotrim, H.P., et al., Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. JAMA, 2005. 294(13): p. 1618-20.*
18. *Lin, Y., et al., Exposure to bisphenol A induces dysfunction of insulin secretion and apoptosis through the damage of mitochondria in rat insulinoma (INS-1) cells. Cell*

Death Dis, 2013. 4: p. e460; Magliano, D.J. and J.G. Lyons, Bisphenol A and diabetes, insulin resistance, cardiovascular disease and obesity: controversy in a (plastic) cup? J Clin Endocrinol Metab,

2013. 98(2): p. 502-4.

19. *Alonso-Magdalena, P., et al., Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. PLoS One, 2008. 3(4): p. e2069.*
20. *Alonso-Magdalena, P., et al., The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic betacell function in vivo and induces insulin resistance. Environ Health Perspect, 2006. 114(1): p. 106-12.*
21. *Lee, D.H., et al., Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. PLoS One, 2011. 6(1): p. e15977.*
22. *Kim, K.S., et al., Associations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance. Chemo- sphere, 2014. 94: p. 151-7; Lee, D.H., et al., Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care, 2007. 30(3): p. 622-8.*
23. *Kim, K.S., et al., Associations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance. Chemo- sphere, 2014. 94: p. 151-7.*
24. *Melanson, K.J., et al., Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, andghrelin and on appetite in normal-weight women. Nutrition, 2007. 23(2): p. 103-12; Basciano, H., L. Federico, and K. Adeli, Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. Nutr Metab (Lond), 2005. 2(1): p. 5.*
25. Vos, M.B. and C.J. McClain, *Fructose takes a toll.* Hepatology, 2009. 50(4): p. 1004-6.
26. *Diniz, Y.S., et al., Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats. Eur J Pharmacol, 2006. 543(1-3): p. 151-7; Blouet, C., et al., Dietary cysteine alleviates sucrose-induced oxidative stress and insulin resistance. Free Radic Biol Med, 2007. 42(7): p. 1089-97; Feillet-Coudray, C., et al., Oxidative stress in rats fed a high-fat high-sucrose diet and preventive effect of polyphenols: Involvement of mitochondrial and NAD(P)H oxidase systems. Free Radic Biol Med, 2009. 46(5): p. 624-32.*
27. *Hu, Y., et al., Relations of glycemic index andglycemic load with plasma oxidative stress markers. Am J Clin Nutr, 2006. 84(1): p. 70-6; quiz 266-7.*

28. *Nettleton, J.A., et al., Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care, 2009. 32(4): p. 688-94.*
29. Blundell, J.E. and A.J. Hill, *Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite.* Lancet, 1986. 1(8489): p. 1092-3.
30. *Swithers, S.E. and T.L. Davidson, A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. Behav Neurosci, 2008. 122(1): p. 161-73.*
31. Tonosaki, K., et al., *Relationships between insulin release and taste.* Biomed Res, 2007. 28(2): p. 79-83.
32. *Anton, S.D., et al., Effects ofstevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. Appetite, 2010. 55(1): p. 37-43.*
33. *Wolf-Novak, L.C., et al., Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phe-nyl- ketonuric and normal subjects: effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. Metabolism, 1990. 39(4): p. 391-6.*
34. *Spiers, P.A., et al., Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. Am J Clin Nutr, 1998. 68(3): p. 531-7.*
35. *Beards, E., K. Tuohy, and G. Gibson, A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. Br J Nutr, 2010. 104(5): p. 701-8.*
36. *Suez, J., et al., Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut mi-crobiota'.. Nature, 2014. 514(7521): p. 181-6.*
37. *Fageras Bottcher, M., et al., A TLR4 polymorphism is associated with asthma and re-duced lipopolysaccharide-induced interleukin-12(p70) responses in Swedish children. J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(3): p. 561-7.*
38. *Ruiz, A.G., et al., Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-al-pha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Obes Surg, 2007. 17(10): p. 1374-80.*
39. *Cani, P.D., et al., Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Dia-betes,*

2007. 56(7): p. 1761-2.

40. *Dekker, M.J., et al., Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resis-tance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. 299(5): p. E685-94.*
41. *Wurfel, M.M., et al., Lipopolysaccharide (LPS)-bindingprotein is carried on lipopro-teins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. J Exp Med, 1994. 180(3): p. 1025-35; Sprong, T., et al., Human lipoproteins have divergent neutralizing effects*

on E. coli LPS, N. meningitidis LPS, and complete Gram-negative bacteria. J Lipid Res, 2004. 45(4): p. 742-9; Vreugdenhil, A.C., et al., LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. J Clin Invest, 2001. 107(2): p. 225-34; Munford, R.S., J.M. Andersen, and J.M. Dietschy, Sites of tissue binding and uptake in vivo of bacterial lipopolysaccharide-high density lipoprotein complexes: studies in the rat and squirrel monkey. J Clin Invest, 1981. 68(6): p. 1503-13.

42. *Shor, R., et al., Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. Ann Clin Lab Sci, 2007. 37(4): p. 343-8; Kaysen, G.A., et al., Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality: international MONDO study results. J Lipid Res, 2018. 59(8): p. 1519-1528.*
43. *Weder, A.B. and B.M. Egan, Potential deleterious impact of dietary salt restriction on cardiovascular risk factors. Klin Wochenschr, 1991. 69 Suppl 25: p. 45-50.*
44. *Garg, R., et al., Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. Metabolism,* 2011. 60(7): p. 965-8.
45. *Luther, J.M., Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. Steroids, 2014. 91: p. 54-60.*
46. *He, Y., et al., The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. Science, 2009. 325(5942): p. 866-70.*
47. Spiegel, K., R. Leproult, and E. Van Cauter, *Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function.* Lancet, 1999. 354(9188): p. 1435-9.
48. *Sweeney, E.L., et al., Skeletal muscle insulin signaling and whole-bodyglucose metabolism following acute sleep restriction in healthy males. Physiol Rep, 2017. 5(23).*
49. *Gil-Lozano, M., et al., Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016. 310(1): p. E41-50.*
50. *Baoying, H., et al., Association of napping and night-time sleep with impaired glucose regulation, insulin resistance and glycated haemoglobin in Chinese middle-aged adults with no diabetes: a cross-sectional study. BMJ Open, 2014. 4(7): p. e004419.*
51. *Amati, F., et al., Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. Diabetes Care, 2009. 32(8): p. 1547-9.*
52. *Hamburg, N.M., et al., Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and micro- vascular dysfunction in healthy volunteers. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(12): p. 2650-6; Liatis, S., et al., Vinegar reduces postprandial hyperglycaemia in patients with type II diabetes when added to a high, but not to a low, glycaemic index meal. Eur J Clin Nutr, 2010. 64(7): p. 727-32.*

53. Pereira, A.F., et al., *Muscle tissue changes with aging.* Acta Med Port, 2013. 26(1): p. 51-5.
54. Myllynen, P., V.A. Koivisto, and E.A. Nikkila, *Glucose intolerance and insulin resistance accompany immobilization.* Acta Med Scand, 1987. 222(1): p. 75-81.
55. *Crossland, H., et al., The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points. J Physiol, 2019. 597(5): p. 1259-70.*
56. *Kwon, O.S., et al., MyD88 regulates physical inactivity-induced skeletal muscle inflammation, ceramide biosynthesis signaling, and glucose intolerance. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015. 309(1): p. E11-21.*
57. *Yates, T., et al., Self-reported sitting time and markers of inflammation, insulin resistance, and adiposity. Am J Prev Med, 2012. 42(1): p. 1-7.*
58. *Dunstan, D.W., et al., Breaking up prolonged sitting reduces postprandialglucose and insulin responses. Diabetes Care, 2012. 35(5): p. 976-83.*
59. *Tabata, I., et al., Resistance training affects GLUT-4 content in skeletal muscle of humans after 19 days of head-down bed rest. J Appl Physiol (1985), 1999. 86(3): p. 909-14.*

الفصل 14

1. *Bergman, B.C., et al., Muscle sphingolipids during rest and exercise: a C18:0 signature for insulin resistance in humans. Diabetologia, 2016. 59(4): p. 785-98.*
2. *Hughes, V.A., et al., Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. Am J Physiol, 1993. 264(6 Pt 1): p. E855-62.*
3. *Lehmann, R., et al., Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. Diabetologia, 1995. 38(11): p. 1313-9.*
4. *Oh, S., et al., Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. Med Sci Sports Exerc, 2013. 45(12): p. 2214-22.*
5. *Kubitz, K.A., et al., The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. Sports Med, 1996. 21(4): p. 277-91; de Geus, E.J., L.J. van Doornen, and J.F. Orlebeke, Regular exercise and aerobic fitness in relation to psychological make-up and physiological stress reactivity. Psychosom Med, 1993. 55(4): p. 347-63; Gerber, M., et al., Fitness and exercise as correlates of sleep complaints: is it all in our minds? Med Sci Sports Exerc, 2010. 42(5): p. 893-901.*
6. *Miller, W.C., D.M. Koceja, and E.J. Hamilton, A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. Int J Obes*

Relat Metab Disord, 1997. 21(10): p. 941-7; Kratz, M., T. Baars, and S. Guyenet, The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. Eur J Nutr, 2013. 52(1): p. 1-24.

7. *Ferguson, M.A., et al., Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. 23(8): p. 889-95; Poehlman, E.T., et al., Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(7): p. 2463-8; Miller, J.P., et al., Strength training increases insulin action in healthy 50- to 65-yr-old men. J Appl Physiol (1985), 1994. 77(3): p. 1122-7.*
8. *Ishii, T., et al., Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDMsubjects without altering maximal oxygen uptake. Diabetes Care, 1998. 21(8): p. 1353-5; Ibanez, J., et al., Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005. 28(3): p. 662-7.*
9. *Eriksson, J., et al., Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? Horm Metab Res, 1998. 30(1): p. 37-41.*
10. *Grontved, A., et al., A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mel- litus in men. Arch Intern Med, 2012. 172(17): p. 1306-12.*
11. *Lee, S., et al., Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. Diabetes, 2012. 61(11): p. 2787-95.*
12. *Yardley, J.E., et al., Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care, 2013. 36(3): p. 537-42.*
13. Kavookjian, J., B.M. Elswick, and T. Whetsel, *Interventions for being active among individuals with diabetes: a systematic review of the literature.* Diabetes Educ, 2007. 33(6): p. 962-88; discussion 989-90.
14. *Taylor, H.L., et al., Post-exercise carbohydrate-energy replacement attenuates insulin sensitivity and glucose tolerance the following morning in healthy adults. Nutrients, 2018. 10(2).*
15. Achten, J., M. Gleeson, and A.E. Jeukendrup, *Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation.* Med Sci Sports Exerc, 2002. 34(1): p. 92-7.
16. *Babraj, J.A., et al., Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. BMC Endocr Disord, 2009. 9: p. 3.*

17. *Orava, J., et al., Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. Cell Metab, 2011. 14(2): p. 272-9.*
18. *Iwen, K.A., et al., Cold-induced brown adipose tissue activity alters plasma fatty acids and improves glucose metabolism in men. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102(11): p. 4226-34; Saito, M., et al., High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects ofcold exposure and adiposity. Diabetes, 2009. 58(7): p. 1526-31.*
19. Sasaki, Y. and H. Takahashi, *Insulin secretion in sheep exposed to cold.* J Physiol, 1980. 306: p. 323-35; Harada, E., Y. Habara, and T. Kanno, *Cold acclimation in insulin secretion of isolated perfused pancreas of the rat.* Am J Physiol, 1982. 242(6): p. E360-7.
20. Imbeault, P., I. Depault, and F. Haman, *Cold exposure increases adiponectin levels in men.* Metabolism, 2009. 58(4): p. 552-9.

الفصل 15

1. *Donnelly, J.E., et al., Effects of a very-low-calorie diet and physical-training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. Am J Clin Nutr, 1991. 54(1): p. 56-61; Duska, F., et al., Effects of acute starvation on insulin resistance in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. Clin Nutr, 2005. 24(6): p. 1056-64; Bacon, L., et al., Low bone mass in premenopausal chronic dieting obese women. Eur J Clin Nutr,* 2004. 58(6): p. 966-71.
2. *Kanis, J.A., et al., Anorexia nervosa: a clinical, psychiatric, and laboratory study. I. Clinical and laboratory investigation. Q J Med, 1974. 43(170): p. 321-38.*
3. *Koffler, M. and E.S. Kisch, Starvation diet and very-low-calorie diets may induce insulin resistance and overt diabetes mellitus. J Diabetes Complications, 1996. 10(2): p. 109-12.*
4. Douyon, L. and D.E. Schteingart, *Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2002. 31(1): p. 173-89.
5. *Maratou, E., et al., Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol, 2009. 160(5): p. 785-90.*
6. *Kahleova, H., et al., Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with type 2 diabetes. Diabet Med, 2011. 28(5): p. 549-59.*
7. *Barnard, N.D., et al., The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity. Am J Med, 2005. 118(9): p. 991-7.*

8. *Shukla, A.P., et al., The impact of food order on postprandialglycaemic excursions in prediabetes. Diabetes Obes Metab, 2019. 21(2): p. 377-81.*
9. *Marshall, J.A., D.H. Bessesen, and R.F. Hamman, High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. Diabetologia, 1997. 40(4): p. 430-8.*
10. *Tagliaferro, V., et al., Moderate guar-gum addition to usual diet improves peripheral sensitivity to insulin and lipaemic profile in NIDDM. Diabete Metab, 1985. 11(6): p. 380-5.*
11. *Cavallo-Perin, P., et al., Dietary guar gum supplementation does not modify insulin resistance in gross obesity. Acta Diabetol Lat, 1985. 22(2): p. 139-42.*
12. *McKeown, N.M., et al., Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. Diabetes Care, 2004. 27(2): p. 538-46.*
13. *Chandalia, M., et al., Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2000. 342(19): p. 1392-8.*
14. *Lunde, M.S., et al., Variations in postprandial blood glucose responses and satiety after intake of three types of bread.* J Nutr Metab, 2011. 2011: p. 437587.
15. *Frost, G.S., et al., The effects of fiber enrichment of pasta and fat content on gastric empty ing, GLP-1,glucose, and insulin responses to a meal. Eur J Clin Nutr, 2003. 57(2): p. 293-8.*
16. *Weickert, M.O. and A.F. Pfeiffer, Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. J Nutr, 2008. 138(3): p. 439-42.*
17. *Popkin, B.M. and K.J. Duffey, Does hunger and satiety drive eating anymore? Increasing eating occasions and decreasing time between eating occasions in the United States. Am J Clin Nutr, 2010. 91(5): p. 1342-7.*
18. *Horne, B.D., et al., Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. Am J Cardiol, 2012. 109(11): p. 1558-62.*
19. *Hutchison, A.T. and L.K. Heilbronn, Metabolic impacts of altering meal frequency and timing—Does when we eat matter? Biochimie, 2016. 124: p. 187-97; Kahleova, H., et al., Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. Diabetologia, 2014. 57(8): p. 1552-60.*
20. *Halberg, N., et al., Effect ofintermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. J Appl Physiol (1985), 2005. 99(6): p. 2128-36.*
21. *Soeters, M.R., et al., Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. Am J Clin Nutr, 2009. 90(5): p. 1244-51.*

22. *Furmli, S., et al., Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. BMJ Case Rep, 2018. 2018.*

23. *Zakaria, A., Ramadan-like fasting reduces carbonyl stress and improves glycemic control in insulin treated type 2 diabetes mellitus patients. Life Sci J, 2013. 10(2): p. 384-90.*

24. *Harvie, M.N., et al., The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes (Lond), 2011. 35(5): p. 714-27.*

25. McCutcheon, N.B. and A.M. Tennissen, *Hunger and appetitive factors during total parenteral nutrition.* Appetite, 1989. 13(2): p. 129-41.

26. *de Graaf, C., et al., Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. Am J Clin Nutr, 1992. 55(1): p. 33-8.*

27. Stewart, W.K. and L.W. Fleming, *Features of a successful therapeutic fast of382 days' duration.* Postgrad Med J, 1973. 49(569): p. 203-9.

28. Mehanna, H.M., J. Moledina, and J. Travis, *Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it.* BMJ, 2008. 336(7659): p. 1495-8.

29. *Bolli, G.B., et al., Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. Diabetes, 1984. 33(12): p. 1150-3.*

30. *Jarrett, R.J., et al., Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon, and evening. Br Med J, 1972. 1(5794): p. 199-201.*

31. *Schmidt, M.I., et al., The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation. Diabetes Care, 1981. 4(6): p. 579-85.*

32. *Schlundt, D.G., et al., The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr, 1992. 55(3): p. 645-51.*

33. *Dhurandhar, E.J., et al., The effectiveness of breakfast recommendations on weight loss: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr, 2014. 100(2): p. 507-13.*

34. *Carrasco-Benso, M.P., et al., Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. FASEB J, 2016. 30(9): p. 3117-23.*

35. *Chakrabarti, P., et al., Insulin inhibits lipolysis in adipocytes via the evolutionarily conserved mTORC1-Egr1-ATGL-mediatedpathway. Mol Cell Biol, 2013. 33(18): p. 3659-66.*

36. *Stahl, A., et al., Insulin causes fatty acid transport protein translocation and enhanced fatty acid uptake in adipocytes. Dev Cell, 2002. 2(4): p. 477-88.*

37. Unger, R.H., *Glucagon and the insulin:glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses.* Diabetes, 1971. 20(12): p. 834-8; Muller, W.A., G.R. Faloona, and R.H. Unger, *The effect ofalanine on glucagon secretion.* J Clin Invest, 1971. 50(10): p. 2215-8.
38. Hans-Rudolf Berthoud, R.J.S., *Neural and metabolic control of macronutrient intake.* 1999: CRC Press. 528.
39. *Goodman, B.E., Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. Adv Physiol Educ, 2010. 34(2): p. 44-53.*
40. Unger, R.H., *Insulin-glucagon ratio.* Isr J Med Sci, 1972. 8(3): p. 252-7.
41. US Centers for Disease Control and Prevention, *Trends in intake of energy and macronutrients—United States, 1971-2000.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. 53(4): p. 80-2.
42. *Shai, I., et al., Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med, 2008. 359(3): p. 229-41.*
43. *Volek, J.S., et al., Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. Prog Lipid Res, 2008. 47(5): p. 307-18.*
44. *Nielsen, J.V. and E.A. Joensson, Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of body weight and glycemic control during 44 months follow-up. Nutr Metab (Lond),* 2008. 5: p. 14.
45. *Garg, A., S.M. Grundy, and R.H. Unger, Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. Diabetes, 1992. 41(10): p. 1278-85.*
46. *Hu, T., et al., Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am J Epidemiol, 2012. 176 Suppl 7: p. S44-54; Santos, F.L., et al., Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obes Rev, 2012. 13(11): p. 1048-66.*
47. *Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care, 2019. 42(s1): p. S46-S60.*
48. Foster-Powell, K., S.H. Holt, and J.C. Brand-Miller, *International table of glycemic index and glycemic load values: 2002.* Am J Clin Nutr, 2002. 76(1): p. 5-56.
49. *Fukagawa, N.K., et al., High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. Am J Clin Nutr, 1990. 52(3): p. 524-8; Siri-Tarino, P.W., et al., Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr, 2010. 91(3): p. 502-9.*

50. *Ebbeling, C.B., et al., Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. JAMA, 2007. 297(19): p. 2092-102.*
51. *Smith, U., Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance—is insulin resistance initiated in the adipose tissue? Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. 26(7): p. 897-904.*
52. *Gardner, C.D., et al., Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. JAMA, 2007. 297(9): p. 969-77; Mc-Clain, A.D., et al., Adherence to a low-fat vs. low-carbohydrate diet differs by insulin resistance status. Diabetes Obes Metab, 2013. 15(1): p. 87-90.*
53. *Zeevi, D., et al., Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. Cell, 2015. 163(5): p. 1079-94.*
54. *Goodpaster, B.H., et al., Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(12): p. 5755-61.*
55. Bikman, B.T. and S.A. Summers, *Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism.* J Clin Invest, 2011. 121(11): p. 4222-30.
56. *Helge, J.W., et al., Muscle ceramide content is similar after 3 weeks' consumption of fat or carbohydrate diet in a crossover design in patients with type 2 diabetes. Eur J Appl Physiol,*

2012. 112(3): p. 911-8.

57. *Volek, J.S., et al., Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. Lipids, 2009. 44(4): p. 297-309.*
58. *Teng, K.T., et al., Palm olein and olive oil cause a higher increase in postprandial lipemia compared with lard but had no effect on plasma glucose, insulin and adipocytokines. Lipids, 2011. 46(4): p. 381-8.*
59. *Ramsden, C.E., et al., Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. BMJ, 2013. 346: p. e8707; Gillman, M.W., et al., Margarine intake and subsequent coronary heart disease in men. Epidemiology, 1997. 8(2): p. 1449; Ramsden, C.E., et al., Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). BMJ, 2016. 353: p. i1246.*
60. *Rhee, Y. and A. Brundt, Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: a randomized crossover design. Nutr J, 2011. 10(44): p. 1-7.*
61. *Milder, J. and M. Patel, Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by*

the ketogenic diet. Epilepsy Res, 2012. 100(3): p. 295-303; Forsythe, C.E., et al., Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. Lipids, 2008. 43(1): p. 65-77.

62. *Nazarewicz, R.R., et al., Effect of short-term ketogenic diet on redox status of human blood. Rejuvenation Res, 2007. 10(4): p. 435-40; Shimazu, T., et al., Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science, 2013. 339(6116): p. 211-4; Maalouf, M., et al., Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. Neuroscience, 2007. 145(1): p. 256-64; Kim, D.Y., et al., Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons. J Neurochem, 2007. 101(5): p. 1316-26; Facchini, F.S., et al., Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? Free Radic Biol Med, 2000. 29(12): p. 1302-6; Krieger- Brauer, H.I. and H. Kather, Human fat cells possess a plasma membrane-bound H2O2- generating system that is activated by insulin via a mechanism bypassing the receptor kinase. J Clin Invest, 1992. 89(3): p. 1006-13; Evans, J.L., B.A. Maddux, and I.D. Goldfine, The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. Antioxid Redox Signal,* 2005. 7(7-8): p. 1040-52.
63. *Youm, Y.H., et al., The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflamma- some-mediated inflammatory disease. Nat Med, 2015. 21(3): p. 263-9.*
64. *Bough, K.J., et al., Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the keto- genic diet. Ann Neurol, 2006. 60(2): p. 223-35.*
65. *Kim, D.Y., et al., Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons. J Neurochem, 2007. 101(5): p. 1316-26; Youm, Y.H., et al., The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nat Med, 2015. 21(3): p. 263-9.*
66. Edwards, C., N. Copes, and P.C. Bradshaw, *D-ss-hydroxybutyrate: an anti-aging ketone body.* Oncotarget, 2015. 6(6): p. 3477-8; Roberts, M.N., et al., *A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice.* Cell Metab, 2018. 27(5): p. 1156.
67. *Parker, B., et al., Beta-hydroxybutyrate favorably alters muscle cell survival and mitochondrial bioenergetics. FASEB J, 2017. 31.*
68. Cahill, G.F., Jr., *Fuel metabolism in starvation.* Annu Rev Nutr, 2006. 26: p. 1-22.
69. *Myette- Cote, E., et al., Prior ingestion of exogenous ketone monoester attenuates the-glycae- mic response to an oral glucose tolerance test in healthy young individuals. J Physiol, 2018. 596(8): p. 1385-95.*
70. Benedict F.G. and E.P. Joslin, *A Study of Metabolism in Severe Diabetes.* Washington DC: Carnegie Institution of Washington, 1912.

71. *Franssila-Kallunki, A. and L. Groop, Factors associated with basal metabolic rate in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1992. 35(10): p. 962-6; Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCTResearch Group. Diabetes Care, 1988. 11(7): p. 567-73; Nathan, D.M., et al., Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2009. 32(1): p. 193-203.*
72. *Srivastava, S., et al., A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice. IUBMB Life, 2013. 65(1): p. 58-66; Srivastava, S., et al., Mitochondrial biogenesis and increased uncoupling protein 1 in brown adipose tissue of mice fed a ketone ester diet. FASEB J, 2012. 26(6): p. 2351-62.*
73. *Brehm, B.J., et al., A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(4): p. 1617-23.*
74. *Sharman, M.J., et al., A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. J Nutr, 2002. 132(7): p. 1879-85.*
75. *Ebbeling, C.B., et al., Effects of dietary composition on energy expenditure during weight- loss maintenance. JAMA, 2012. 307(24): p. 2627-34.*
76. *Ebbeling, C.B., et al., Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. BMJ, 2018. 363: p. k4583; Hall, K.D., et al., Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. Am J Clin Nutr, 2016. 104(2): p. 324-33.*
77. *Sharman, M.J., et al., A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. J Nutr, 2002. 132(7): p. 1879-85.*
78. *Westman, E.C., et al., Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. Int J Cardiol, 2006. 110(2): p. 212-6.*
79. *Garvey, W.T., et al., Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. Diabetes, 2003. 52(2): p. 453-62.*
80. *Gardner, C.D., et al., Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. JAMA, 2007. 297(9): p. 969-77.*
81. *Mavropoulos, J.C., et al., The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. Nutr Metab (Lond), 2005. 2: p. 35.*

82. *Hamalainen, E.K., et al., Decrease of serum total and free testosterone during a low-fat high-fibre diet.* J Steroid Biochem, 1983. 18(3): p. 369-70.
83. *Molteni, R., et al., A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neuro- trophic factor, neuronal plasticity, and learning. Neuroscience, 2002. 112(4): p. 803-14; Jurdak, N. and R.B. Kanarek, Sucrose-induced obesity impairs novel object recognition learning in young rats. Physiol Behav, 2009. 96(1): p. 1-5.*
84. *Young, K.W., et al., A randomized, crossover trial of high-carbohydrate foods in nursing home residents with Alzheimer's disease: associations among intervention response, body mass index, and behavioral and cognitive function.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. 60(8): p. 1039-45.
85. *Reger, M.A., et al., Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. Neurobiol Aging, 2004. 25(3): p. 311-4.*
86. Bredesen, D.E., *Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program.* Aging (Albany NY), 2014. 6(9): p. 707-17.
87. *Berger, A., Insulin resistance and reduced brain glucose metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. J Insulin Resistance, 2016. 1(1).*
88. *Vanitallie, T.B., et al., Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. Neurology, 2005. 64(4): p. 728-30.*
89. *Cheng, B., et al., Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. Brain Res, 2009. 1286: p. 25-31.*
90. Schnabel, T.G., *An experience with a ketogenic dietary in migraine.* Ann Intern Med, 1928. 2(4): p. 341-7.
91. *Barborka, C.J., Migraine: results of treatments by ketogenic diet in fifty cases. JAMA, 1930. 95(24): p. 1825-8.*
92. *Di Lorenzo, C., et al., Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis? Funct Neurol, 2013. 28(4): p. 305-8.*
93. *Dexter, J.D., J. Roberts, and J.A. Byer, The five hour glucose tolerance test and effect of low sucrose diet in migraine. Headache, 1978. 18(2): p. 91-4.*
94. *Austin, G.L., et al., A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. Dig Dis Sci, 2006. 51(8): p. 1307-12.*
95. *Yancy, W.S., Jr., D. Provenzale, and E.C. Westman, Improvement of gastroesophageal reflux disease after initiation of a low-carbohydrate diet: five brief case reports. Altern Ther Health Med, 2001. 7(6): p. 120, 116-9.*
96. Hermanns-Le, T., A. Scheen, and G.E. Pierard, *Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management.* Am J Clin Dermatol, 2004. 5(3): p. 199-203.

97. Paoli, A., et al., *Nutrition and acne: therapeutic potential of ketogenic diets.* Skin Pharmacol Physiol, 2012. 25(3): p. 111-7.
98. *Fomin, D.A., B. McDaniel, and J. Crane, The promising potential role of ketones in inflammatory dermatologic disease: a new frontier in treatment research. J Dermatolog Treat, 2017: p. 1-16.*
99. Tatar, M., A. Bartke, and A. Antebi, *The endocrine regulation of aging by insulin-like signals.* Science, 2003. 299(5611): p. 1346-51.
100. *Li, Y., L. Liu, and T.O. Tollefsbol, Glucose restriction can extend normal cell lifespan and impair precancerous cell growth through epigenetic control of hTERT and p16 expression. FASEB J, 2010. 24(5): p. 1442-53; Mair, W. and A. Dillin, Aging and survival: thegenet- ics of life span extension by dietary restriction. Annu Rev Biochem, 2008. 77: p. 727-54; Anderson, R.M., et al., Yeast life-span extension by calorie restriction is independent of NAD fluctuation. Science, 2003. 302(5653): p. 2124-6.*
101. *Yancy, W.S., Jr., et al., A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2004. 140(10): p. 769-77; Gasior, M., M.A. Rogawski, and A.L. Hartman, Neuroprotective and disease- modifying effects of the ketogenic diet. Behav Pharmacol, 2006. 17(5-6): p. 431-9; Wijs- man, C.A., et al., Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity. Aging Cell, 2011. 10(1): p. 114-21.*

الفصل 16

1. *Bhatti, J.A., et al., Self-harm emergencies after bariatric surgery: a population-based cohort study. JAMA Surg, 2015: p. 1-7.*
2. *Odom, J., et al., Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. Obes Surg,* 2010. 20(3): p. 349-56.
3. *Wickremesekera, K., et al., Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. Obes Surg, 2005. 15(4): p. 474-81.*
4. *Zhu, Y., et al., Evaluation of insulin resistance improvement after laparoscopic sleeve-gas- trecto my or gas tric bypass surgery w ith HOMA-IR. Biosci Trends, 2017. 11(6): p. 675-81.*
5. *Stefater, M.A., et al., All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. Endocr Rev, 2012. 33(4): p. 595-622.*
6. *Saliba, C., et al., Weight regain after sleeve gastrectomy: a look at the benefits of re-sleeve. Cureus, 2018. 10(10): p. e3450.*

الفصل 17

1. *Johnson, J.L., et al., Identifying prediabetes using fasting insulin levels. Endocr Pract,* 2010. 16(1): p. 47-52.
2. *Crofts, C., et al., Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: An examination of the Kraft database. Diabetes Res Clin Pract, 2016. 118: p. 50-7.*
3. *Hayashi, T., Boyko, E.J., Sato, K.K., et al., Patterns of insulin concentration during the OGTTpredict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. Diabetes Care, 2013. 36: p. 1229-1235.*
4. *Westman, E.C. and M.C. Vernon, Has carbohydrate-restriction been forgotten as a treatment for diabetes mellitus? A perspective on the ACCORD study design. Nutr Metab (Lond), 2008. 5: p. 10.*
5. *Grontved, A., et al., A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mel- litus in men. Arch Intern Med, 2012. 172(17): p. 1306-12.*
6. *Segerstrom, A.B., et al., Impact of exercise intensity and duration on insulin sensitivity in women with T2D. Eur J Intern Med, 2010. 21(5): p. 404-8.*
7. *Ismail, A.D., et al., The effect of short duration resistance training on insulin sensitivity and muscle adaptations in overweight men. Exp Physiol, 2019.*
8. *Walton, C.M., et al., Improvement in glycemic and lipid profiles in type 2 diabetics with a 90-day ketogenic diet. J Diabetes Res, 2019. 2019: p. 8681959.*
9. *Bolton, R.P., et al., The role of dietary fiber in satiety, glucose, and insulin: studies with fruit and fruit juice. Am J Clin Nutr, 1981 34(2): 211-7.*
10. *Liatis, S., et al., Vinegar reduces postprandial hyperglycaemia in patients with type II diabetes when added to a high, but not to a low, glycaemic index meal. Eur J Clin Nutr, 2010. 64(7): p. 727-32; Johnston, C.S., C.M. Kim, and A.J. Buller, Vinegar improves insulin sensitivity to a high-carbohydrate meal in subjects with insulin resistance or type 2 diabetes. Diabetes Care, 2004. 27(1): p. 281-2.*
11. *Johnston, C.S., A.M. White, and S.M. Kent, Preliminary evidence that regular vinegar ingestion favorably influences hemoglobin A1c values in individuals with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract, 2009. 84(2): p. e15-7.*
12. *White, A.M. and C.S. Johnston, Vinegar ingestion at bedtime moderates waking glucose concentrations in adults with well-controlled type 2 diabetes. Diabetes Care, 2007. 30(11): p. 2814-5.*
13. *Maioli, M., et al., Sourdough-leavened bread improves postprandial glucose and insulin plasma levels in subjects with impaired glucose tolerance. Acta Diabetol, 2008. 45(2): p. 91-6.*

14. *Lappi, J.S., et al., Sourdough fermentation of wholemeal wheat bread increases solubility of arabinoxylan and protein and decreases postprandial glucose and insulin responses. J Cereal Sci, 2010. 51(1): p. 152-8.*
15. Oštman, E.M., H.G. Liljeberg Elmštahl, and I.M. Bjorck, *Inconsistency betweenglycemic and insulinemic responses to regular andfermented milk products.* Am J Clin Nutr, 2001. 74 (1): p. 96-100.
16. *Ostadrahimi, A., et al., Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Iran J Public Health, 2015. 44(2): p. 228-37.*
17. *An, S.Y., et al., Beneficial effects of fresh and fermented kimchi in prediabetic individuals. Ann Nutr Metab, 2013. 63(1-2): p. 111-9.*
18. *Cheon, J.M., D.I. Kim, and K.S. Kim, Insulin sensitivity improvement of fermented Korean Red Ginseng (Panax ginseng) mediated by insulin resistance hallmarks in old-aged ob/ob mice. J Ginseng Res, 2015. 39(4): p. 331-7; Kwon, D.Y., et al., Long-term consumption of fermented soybean-derived Chungkookjang attenuates hepatic insulin resistance in 90% pancreatectomized diabetic rats. Horm Metab Res, 2007. 39(10): p. 752-7.*
19. *Ruan, Y., et al., Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoS One, 2015. 10(7): p. e0132121.*
20. *Morton, R.W., et al., A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. Br J Sports Med, 2018. 52(6): p. 376-84; Muller, W.A., G.R. Faloona, and R.H. Unger, The effect of alanine on glucagon secretion. J Clin Invest, 1971. 50(10): p. 2215-8; Unger, R.H., Insulin-glucagon ratio. Isr J Med Sci, 1972. 8(3): p. 252-7.*
21. *Traylor, D.A., S.H.M. Gorissen, and S.M. Phillips, Perspective: protein requirements and optimal intakes in aging: are we ready to recommend more than the recommended daily allowance? Adv Nutr, 2018. 9(3): p. 171-82.*
22. Hoffman, J.R. and M.J. Falvo, *Protein—which is best?* J Sports Sci Med, 2004. 3(3): p. 118-30.
23. *Holmberg, S. and A. Thelin, High dairy fat intake related to less central obesity: a male cohort study with 12years' follow-up. Scand J Prim Health Care, 2013. 31(2): p. 89-94.*
24. *Yakoob, M.Y., et al., Circulating biomarkers of dairy fat and risk of incident diabetes melli- tus among us men and women in two large prospective cohorts. Circulation, 2016. 133(17): p. 1645-54.*

25. *Humphries, S., H. Kushner, and B. Falkner, Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic Black Americans. Am J Hypertens,* 1999.*12(8 Pt 1): p. 747-56; Paolisso, G. and E. Ravussin, Intracellular magnesium and insulin resistance: results in Pima Indians and Caucasians. J Clin Endocrinol Metab,*1995.80(4): p. 1382-5.
26. *Paolisso, G., et al., Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. Am J Clin Nutr, 1992. 55(6): p. 1161-7.*
27. *Rodriguez-Moran, M. and F. Guerrero-Romero, Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. Diabetes Care, 2003. 26(4): p. 1147-52.*
28. *Guerrero-Romero, F., et al., Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. Diabetes Metab, 2004. 30(3): p. 253-8.*
29. *Morris, B.W., et al., Chromium supplementation improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med, 2000. 17(9): p. 684-5.*
30. *Blouet, C., et al., Dietary cysteine alleviates sucrose-induced oxidative stress and insulin resistance. Free Radic Biol Med, 2007. 42(7): p. 1089-97.*
31. *Shalileh, M., et al., The influence of calcium supplement on body composition, weight loss and insulin resistance in obese adults receiving low calorie diet. J Res Med Sci, 2010. 15(4): p. 191-201.*
32. *Zemel, M.B., et al., Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. Obes Res, 2005. 13(7): p. 1218-25.*
33. *Zemel, M.B., et al., Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. Obes Res, 2004. 12(4): p. 582-90.*
34. *Pereira, M.A., et al., Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. JAMA, 2002. 287(16): p. 2081-9.*
35. *Chiu, K.C., et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr, 2004. 79(5): p. 820-5.*
36. *von Hurst, P.R., W. Stonehouse, and J. Coad, Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. Br J Nutr, 2010. 103(4): p. 549-55.*
37. *Islam, M.R., Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo controlled pilot study. Diabetes Res Clin Prac, 2016. 115: p. 39-46.*

38. *Roshanravan, N., et al., Effect of zinc supplementation on insulin resistance, energy and macronutrients intakes in pregnant women with impaired glucose tolerance. Iran J Public Health, 2015. 44(2): p. 211-7.*
39. *Avena, N.M., P. Rada, and B.G. Hoebel, Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. Neurosci Biobehav Rev, 2008. 32(1): p. 20-39.*
40. *Hutchison, A.T. and L.K. Heilbronn, Metabolic impacts of altering meal frequency and timing—Does when we eat matter? Biochimie, 2016. 124: p. 187-97.*

الفهرس

ا

آثار الأنسولين 15، 68، 184
آثار ثمالة 93
أجزاء أخرى 15، 249
أجزاء متنوعة 15
أجزاء واضحة 76
أحد الأدوار 17، 68
أدلة ثابتة قليلة 31
أدلة سليمة 8
أدلة واضحة 96
أدمغة كبار السن 43
أدوية زيادة الحساسية للأنسولين 58
أربع مرات 77
أساس المرض 48
أسباب الصدفية 77
أسباب مرض القلب 25
أسلوب الحياة 8، 20، 88، 111، 112، 116، 122، 145، 164، 208، 216، 223، 240
أشهر مرض 44
أصول مقاومة الأنسولين 6
أطراف الأصابع 15
أعراض النقرس 85
أعضاء عديدة 90
أعماق الجسم 85
أغلب الأحيان 76، 77، 142، 143
أفراد الأسرة 8
أفضل إستراتيجية غذائية 9
أقل قدرة 29، 44، 89، 99، 231
أقوى العوامل 62
أكبر مسبب 67
أكثر الدراسات 74
أكثر حساسية 63، 68، 125، 131، 141، 185، 206، 216، 221، 223، 237
أكسدة الأجزاء الأخرى 35
أمر أساسي 23، 69
أمر جيد 69، 128، 221، 224
أمر خطير 17
أمر مزعج 23
أمر واحد 5، 231
أمور أخرى 15
أنشطة الأنسولين 50، 85، 126
أنواع كثيرة 75
أهم عملية 34
أهمية الأنسولين 3، 23، 40، 317
أهمية العلاقة 63
أهمية بالغة 78
أوتو هينريش واربرج 68
أورام البروستاتا 71
أوعية دموية ضيقة 30
أوقات أخرى 51

أيض البروتين 78
إبطاء عمل الأنسولين 74
إبقاء السيطرة 87
إبقاء معدلات الجلوكوز 22
إحدى الدراسات 42، 77، 78، 89، 123، 155، 166، 184، 188، 194، 201، 202، 216، 238
إخراج حصوات الكلى 98
إدراك شخصي 73
إزالة المشيمة 54
إزالة خلايا الدم الحمراء 96
إشارة هرمونية 56
إصابة الشخص 17، 75، 90، 101
إصابة شخص 40
إصبع القدم الكبير 85
إطلاق بويضة مهيمنة 56
إعداد محاضرة 7
إفراز الأنسولين 19، 105، 152، 153، 171، 198، 231
إفراز الدوبامين 46
إفراز جزيئات 99
إنتاج أكسيد النيتريك 29، 30
إنتاج الأنسولين 40، 120، 135، 209
إنتاج التستوستيرون 59
إنتاج الحيوانات المنوية 59، 60، 61
إنتاج الهرمون 62
إنتاج حليب الثدي 50
إنتاج حيوانات منوية كافية 60
إنزيم بسيط 20
احتباس الأملاح 27
احتمالية أكبر 94، 129
احتمالية إصابة الأفراد 54، 55
احتمالية إصابة النساء 52
احتمالية الإصابة 26، 84، 122، 245
اختلاف الخصوبة 65
ارتجاع المريء 88، 89
ارتفاع جلوكوز الدم 75
ارتفاع ضغط الدم 3، 8، 26، 28، 30، 42، 77، 101، 202
ارتفاع مستوى الهرمون 57
ارتفاع مستويات الأندروجين 57
ارتفاع مستويات الجلوكوز 17، 228
ارتفاع معدلات ضغط الدم 7
استجابة الكر والفر 30، 176
استجابة النساء للكلوميفين 58
استجابة سلبية 34
استجابة ضعيفة 16
اضطراب أيض الجلوكوز 78
اعتلالات عضلة القلب 37
اعتلال عضلة القلب التضخمي 37
اكتشاف تأثيرات المجاعة الهولندية 54
اكتشاف مقدمات الارتعاج 53
الأبحاث الحالية 75
الأداء الطبيعي 40، 48
الأدوية المختلفة 83
الأشكال الأخرى 44
الأنسجة الأولى 79
الأنسولين والبلوغ 61
الإشارة الهرمونية 70
الإنتاج الطبيعي 60
الاعتلال العصبي 47، 48

البداية الطبيعية 63
التغيرات الجسدية 61، 115
الحد الأقصى 73، 133
الخرف الوعائي 44، 45
الخلايا الدهنية 62، 63، 68، 102، 105، 126، 130، 131، 132، 133، 134، 137، 140، 141، 148، 170، 181، 192، 208، 209
الخلايا السرطانية 68، 69
الخلايا الطبيعية 68
الخلايا الكيراتينية 76
الدهون الغذائية 97، 173، 174، 178، 197، 235
الدورة الشهرية 5، 50، 56، 57، 58
الزوائد الجلدية 76
الزيادة الكبيرة 59، 176
الصحة الإنجابية 13، 49، 59، 203
الصداع النصفي 3، 47، 205
العبء الاقتصادي 67
العمليات الفسيولوجية 90
العناصر الغذائية 28، 68، 87، 90، 100، 186، 196، 204، 224، 225، 233، 236
القرن العشرين 63، 104، 140، 210
الكتلة العظمية 81، 82، 83
المسبب المحدد 67
المشكلات التشريحية 59
المفاصل الروماتويدي 84، 140
النسيج العظمي 81، 82، 83، 84
الهرمونات الأنثوية 57، 60
الهرمونات الذكورية 57، 60
الولايات المتحدة 67، 69، 70، 92، 112، 147، 150، 214
امتصاص الجلوكوز 79، 164، 209
امتلاك جلد جاف 75
انتشار هرمونات الإستروجين 60
انتشار هرمون اللبتين 62
انخفاض مستوى التستوستيرون 59، 60
انخفاض مستويات الأنسولين 64، 102، 106، 171
انقباضات المعدة 89
انقطاع الطمث 34، 115، 116

ب

ببتيدات الأميلويد بيتا 41، 42، 43
بداية فترة البلوغ 62
بداية فترة الحمل 51، 54
بروتين شحمي 42
بطانة أقوى 89
بعض النظريات 44، 73
بقاء الأنواع 49
بقع جلدية 8
بيئة غنية 54

ت

تأثيرات الشيخوخة 79
تأثيرات عدة مهمة 78
تأثير الأنسولين 30، 57، 59، 61، 81، 120، 176، 199، 235
تأثير الفركتوز 93
تأثير قوي 62
تأثير مقاومة الأنسولين 8
تأثير واربرج 68
تأخر البلوغ 65

تاريخ عائلي 8، 22
تتبع معدلات الأنسولين 58
تحديد المرض 18
تحفيز إنتاج أكسيد النيتريك 29
تحليل الدهون 32، 34
تدفق الدم 29، 37، 53
ترابط واضح 46
تراجع البروتين العضلي 79
تراكم البروتينات 45
تشخيص محدد 19
تشكل الحصوات 95، 97
تشكيل الأوعية الدموية 53
تصلب الشرايين 33، 34، 35، 36، 37
تضخم عضلة القلب 26
تغيير جيني 74
تكوين الغشاء الغضروفي 83
تكيس المبايض 51، 54، 56، 57، 58، 203، 208، 245
تلف الجينات 67
تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي 27، 52
تنظيم الجلوكوز 15، 17
تنظيم حجم الدم 98
تنقية الدم 99
توجيه الطلاب 6
توضيح العواقب 77

ث

ثلاث مرات 77، 219
ثلث البالغين 5

ج

جدران الأوعية الدموية 27، 28، 36، 45، 61
جزيئات أصغر 88
جزيئات البروتين 32
جسم المرأة 51
جلوكوز الدم 17، 48، 52، 75، 90، 98، 106، 120، 121، 124، 125، 135، 158، 176، 178، 184، 186، 192، 209، 229، 231
جميع أجزاء الجسم 6
جميع عصائر الفاكهة 93
جهد الأنسولين 34
جوزيف كرافت 25

ح

حاسة السمع 78
حالات قليلة 19
حالات متنوعة 16
حالات مقاومة الأنسولين 13، 51، 136
حالة خطيرة 23، 89
حالة لاعبي الجمباز 65
حالة متلازمة تكيس المبايض 57
حالة متلازمة مقاومة 78، 79، 82
حالة محايدة 79
حب الشباب 77
حجرات القلب 37
حجم الأجهزة 100
حجم الدم 27، 53، 98
حجم الوعاء الدموي 30
حدث تغير عالمي 63
حدث شائع 70
حدوث تغيرات 46

حدوث تغييرات 50
حديث الولادة 54
حركة الجلوكوز 44
حركة المرارة 97
حساسية الأم 56
حساسية صحية 48
حصوات الكلى 98
حصوات المرارة 96، 97
حقن الأنسولين 97، 106، 121، 189
حل مشكلة 84
حمض اللينوليك 35، 133
حمض اليوريك 84، 85
حموضة الدم 98، 99، 100، 106، 197
حمية غذائية 96، 174، 187، 188، 189، 190، 191، 197، 201، 202، 203، 204، 205، 206، 217، 231، 232، 237، 238، 240

خ

خرطوم مياه الحديقة 29
خزل المعدة 89
خشونة شعر الوجه 57
خصوبة المرأة 58، 59، 61
خصوبة النساء 50، 58
خطوات مختلفة 87
خطورة الإصابة 40، 52، 70، 88، 93، 94، 97، 130، 150، 234
خلايا الدماغ 39، 43
خلايا السرطان 67، 68
خلايا الطبقة الخارجية 72
خلايا رغوية 35، 141
خلايا سرطانية 68
خلايا محددة 16، 67
خلل جيني 33
خلية أخرى 48
خيارات محدودة 93

د

دراسة أمريكية 3
دراسة استطلاع 42
دراسة حديثة 5، 40، 43، 157، 181
دراسة كبيرة 39، 175
دراسة مشابهة 74، 103، 237
دراسة منفصلة 47، 135
دليل ضعيف 46
دهون الدم 92، 194
دوران البروتين 79
دور رئيسي 3
دور كبير 98
دوريات شهرية 25

ذ

ذرات جلوكوز عديدة 91

ر

رؤية اللويحات 77
رحلة شاقة 23
رد فعل صحي 28

ز

زراعة كبد 94
زيادة احتمالية إصابة الأفراد 55

زيادة الوزن 40، 59، 174
زيادة حجم الأوعية 29
زيادة ضغط الدم 30
زيادة معدلات السمنة 4
زيادة نمو الخلايا السرطانية 68

س

سبب واضح 80
سبعة أسباب 1
سبع مرات 52
سرطان البروستاتا 70، 71
سرطان الثدي 23، 69، 71
سرطان الخلايا الميلانينية 76
سرطان القولون 71
سرطان خلايا الدم 83
سعرات حرارية 3، 104، 152، 174، 197، 200
سكر الدم 17، 19، 21، 48، 106، 231
سكري الحمل 52، 54
سلامة الولادة 54
سمة رئيسية 43
سموم محددة 98
سن البلوغ 61، 63، 64، 77
سن متأخرة 62
سنوات المراهقة 54، 55، 77

ش

شبه أكيدة 94
شحميات الدم 27، 30، 33، 91، 92، 101
شحوم الدم 99، 202، 206
شخص مصاب 76، 102
شخص مطلع 2
شديد الحموضة 88
شديد السيولة 95
شديدة المعالجة 44
شكل الخلايا الرغوية 36
شكل الصدفية الشائع 76
شكل بقع كبيرة 76

ص

صحة الجهاز الهضمي 13، 87
صحة الراغبين 50
صحة القلب 13، 25، 27
صحة الكليتين 98
صحة المرأة الإنجابية 51
صعوبة أكبر 80
صلة وثيقة 54، 62، 82
صميم البروتين الشحمي 42

ض

ضبط معدلات الأنسولين 58
ضربات القلب 30، 123، 219
ضعف الانتصاب 60، 61، 245
ضعف الدورة الدموية 75
ضغط الدم 3، 7، 8، 16، 26، 27، 28، 30، 33، 36، 42، 52، 53، 77، 80، 88، 99، 101، 123، 154، 202، 208، 217، 245

ط

طاقة هائلة 61
طبيب الأنف والأذن والحنجرة 78
طبيعة المرض 14
طريقة عمل الأنسولين 23

طريقة محددة 99

ظ

ظهور البقع الجلدية 58

ع

عارض جانبي 94
عالي الكثافة 31، 32، 33، 169، 201، 202، 222، 250
عامل التنبؤ الأقوى 94
عامل النمو 53، 69
عامل النمو البطاني الوعائي 53
عامل الوراثة 19
عامل خطورة 100
عامل مؤثر 72
عامل متلازم وسببي 56
عدة تقارير 83
عدة عوامل 62، 75
عدد أكبر 2، 208
عدد الأفراد 1
عدد الناس 13
عدد كبير 98، 171
عضلة القلب 26، 30، 36، 37
عضو واحد 15
عظامنا مسامية 73
عقل متقد 2
علاقة الأنسولين 69
علاقة كبيرة 92
علامات الالتهاب المتعددة 36
علامات الشيخوخة 75
عمليات أساسية 100
عمليات غذائية 98
عملية الشيخوخة 75
عملية تنقية الكليتين 100
عواقب لاحقة 54
عوامل الخطر 35، 42، 52
عوامل الخطورة 96
عوامل النمو 68
عوامل متغيرة 72

غ

غدد محددة 87
غياب الأساليب الذكية 18
غياب التهديد المحتمل 30

ف

فائدة فرعية 42
فائض الدهون 70
فترة الحمل 51، 54، 97
فترة لاحقة 18
فرط أنسولين الدم 29، 50، 76، 78، 120، 208
فرط الأنسولين 2، 56، 57، 64، 71، 97، 100، 105، 106، 119، 122
فرط السكر 22
فرط شحميات الدم 91، 92
فرط ضغط الدم 99
فرط نشاط هرمون الألدوستيرون 29
فريق بحثي 42
فضول شديد 73
فقدان الذاكرة 40
فقدان العضلات 79
فيروس الالتهاب الكبدي 95

فيلهلم فالتا 22

ق

قاسم مشترك 85
قدرة العضلات 79
قطر الوعاء 29، 33
قطر الوعاء الدموي 29، 33
قلة النقاش 27
قياس أنسولين الدم 58
قياس الأنسولين 20، 21، 217
قياس البروتين الدهني 31

ك

كائنات حية 74
كتلة الجسم 63، 75، 78، 113، 175
كربوهيدرات مكررة 63
كمال الأجسام 80
كميات كبيرة 28، 232
كميات هائلة 39، 56، 150
كمية البروتين 53
كمية كافية 44، 53، 209
كمية كبيرة 1، 30، 59، 63، 123، 175، 209
كمية مفرطة 19، 92
كوليسترول الدم 27، 33، 80، 201

ل

لاعبو كمال الأجسام 80
لون الجلد 76
لويحات تصلب الشرايين 35، 36

م

مؤشر أنسولين العظام 81
مؤشرات الأنسولين 74
مؤشرات مقاومة الأنسولين 42
مؤشر كتلة الجسم 63
مؤيدو نظرية تلف الحمض النووي الخاصة 74
متلازمة المبيض 8
متلازمة تكيس المبايض 56، 57، 203، 208، 245
متلازمة مقاومة الأنسولين 7، 14، 7، 25، 26، 27، 34، 35، 36، 37، 49، 50، 51، 52، 53، 54، 55، 56، 57، 58، 59، 60، 61، 64، 74، 75، 76، 77، 78، 79، 80، 81، 82، 83، 85، 101، 102، 103، 107، 119، 120، 121، 122، 123، 124، 125، 126، 140، 141، 142، 143، 161، 163، 164، 166، 169، 207، 208، 209، 210، 211، 212
متوسط العمر الافتراضي 74
مثبطات ألفا جلوكوزيداز 90
مجموعة التحكم 40
مجموعة كبيرة 83
محاربة مقاومة الأنسولين 9، 10، 218
محاولات ناجحة 37
مخاوف صحية خطيرة 48
مدار الوقت 47، 89، 92، 95، 217، 220، 249
مرارة الشخص 97
مرض ألزهايمر 5، 41، 43، 44، 47، 203، 245
مرض أيضي 83
مرض السكري 18، 34، 52، 89، 245
مرض الصدفية 77

مرض القلب 1، 5، 23، 25، 26، 37، 67، 201

مرض الكبد الدهني 3، 92، 93

مرض الكبد الدهني غير الكحولي 92، 93

مرض باركنسون 45، 204

مرض ناتج 56

مرض هنتنجتون 46، 47

مرضى ألزهايمر 41

مرور الجزيئات 100

مسألة خطيرة 49

مساعدة المفصل 84

مسببات الأمراض 35

مسببات مختلفة 67

مسببات مرضية 61، 75

مسببات مقاومة الأنسولين 6، 111، 163

مستقبلات أنسولين 39، 69، 71، 125، 130

مستقبلات الأنسولين 51، 71، 126

مستقبلات الدوبامين 45، 46

مستوى الأنسولين 26، 27، 28، 30، 37، 42، 52، 58، 59، 62، 63، 65، 74، 79، 80، 104، 107، 120، 121، 122، 124، 125، 126، 165، 167، 199، 208، 223، 246

مستوى الإجهاد التأكسدي 35

مستوى التستوستيرون 59، 60

مستوى الجلوكوز 34، 79، 123، 143، 208، 209، 210، 214

مستويات أعلى 77

مستويات الأنسولين 16، 33، 50، 51، 58، 63، 64، 65، 74، 75، 77، 81، 96، 102، 106، 112، 120، 121، 122، 132، 170، 171، 177، 179، 184، 189، 208، 228

مستويات البروتين الدهني 34

مستويات طبيعية 36

مستويات هرمون اللبتين 65

مشكلات الرأس 22

مشكلات الشيخوخة 75

مشكلات ضغط الدم 52

مشكلات مستقبلية 53

مشكلة أخرى 84

مشكلتان رئيسيتان محتملتان 91

مصادر كثيرة 31

مصطلح جديد 41

مصطلح شائع 91

مصنع الكحول 94

معدلات أقل 5، 194، 216، 237

معدلات الأنسولين 7، 17، 47، 58، 68، 69، 91، 100، 127، 136، 150، 155، 156، 175، 177، 179، 180، 181، 183، 189، 197، 214، 215، 217، 218، 245

معدلات الأنشطة الرياضية 41

معدلات الجلوكوز والأنسولين 90، 153، 179، 198، 229، 230

معدلات الدهون 8، 202

معدلات السكر 2

معدل الأنسولين 17، 72، 91، 98، 132، 176، 180، 181، 182، 185، 191، 195، 196، 197، 199، 200، 202، 203، 214، 215، 216، 217، 218، 224، 231، 232، 233، 234، 236، 237، 238، 239، 243، 246، 253

معظم الأنسجة 81

معوق إضافي 14

مفاصل صحية 83
مفرط النشاط 43
مفرطة النشاط 75
مقالة بحثية 60
مقاومة الأنسولين 7، 8، 13، 14، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 13، 15، 16، 17، 18، 19، 21، 22، 23، 25، 26، 27، 28، 29، 33، 34، 35، 36، 37، 39، 40، 41، 42، 43، 44، 45، 46، 47، 48، 49، 50، 51، 52، 53، 54، 55، 56، 57، 58، 59، 60، 61، 64، 67، 68، 69، 70، 71، 72، 74، 75، 76، 77، 78، 79، 80، 81، 82، 83، 84، 85، 88، 89، 91، 92، 94، 95، 96، 97، 98، 99، 100، 101، 102، 103، 104، 107، 111، 112، 113، 114، 115، 116، 117، 119، 120، 121، 122، 123، 124، 125، 126، 127، 129، 131، 132، 133، 134، 135، 136، 137، 139، 140، 141، 142، 143، 145، 146، 147، 148، 149، 150، 152، 153، 155، 157، 158، 159، 161، 163، 164، 165، 166، 167، 169، 173، 174، 175، 177، 178، 179، 184، 187، 188، 195، 199، 201، 205، 206، 207، 208، 209، 210، 211، 212، 213، 214، 215، 218، 219، 220، 223، 224، 230، 235، 237، 238، 240، 243، 244، 246، 247، 317
مقاومة طفيفة 99
مقدمات الارتعاج 52، 53
مقدمات السكري 21، 46
مكونات العصارة الصفراء 96
ممارسة الرياضة 25
مناطق محددة 76
مناهج جديدة 44
منتصف الدورة الشهرية 57
منتصف العمر 73، 78، 115
منخفض الكثافة 31، 32، 33، 34، 35، 91، 92، 154، 201، 202، 222
منخفضة الدخل 13
منع تشكل الحصوات 97
مهمة عديدة 91، 187
مواد إشعاعية 20
مواد بسيطة 15، 150
مواد خام 100
مواد شبيهة 30
موقع اليوتيوب 7
مولود جديد 50

ن

نتائج حديثة 80
نتوءات جلدية صغيرة 8
نتيجة شائعة 54
نحو مدهش 75، 102
نساء الولايات المتحدة الأمريكية 69
نسبة مرتفعة 33
نسبة منخفضة 33
نسيج آخر 92
نسيج الثدي 70
نسيج شديد الحساسية 70
نصف البالغين الأمريكيين 13، 88
نصف المجموعة 47

نصيحة أخرى 3
نطاق أوسع 3
نظام غذائي 44، 74
نظريات كثيرة 64، 73
نظرية أحدث 74
نظرية التشابكات الليفية 44
نظرية بديلة 43
نقاط عديدة 88
نقص التغذية 64، 65
نقص وزن المولود 53
نقل الطعام 89
نمو الطفل 56، 233
نمو العظام 81
نهاية فترة الحمل 51
نوبات التشنج 53

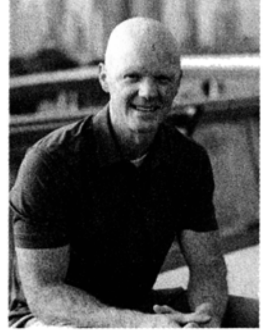
ه

هدم البروتين العضلي 80
هرمون آخر 61
هرمون أيضي 61
هرمونات 57، 58، 60، 61، 70، 79، 102، 115، 116، 123، 126، 174، 176
هرمونات الأستروجين 70
هرمونات الأندروجين 57، 60
هرمونات الإستروجين 57، 58، 60، 61، 115، 116
هرمونات الخصوبة 58
هرمون الألدوستيرون 27، 28، 29، 155
هرمون الأنسولين 21، 107
هرمون الإستروجين 56، 57
هرمون اللبتين 62، 63، 64، 65، 105
هرمون بنائي 15، 28
هشاشة العظام 82، 245
هضم الطعام 88، 193

و

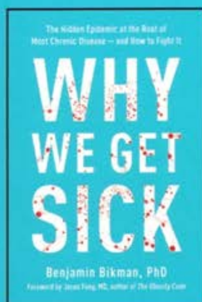
وجهة نظر فسيولوجية 3
وحدات قياسية 20
ورقة بردي 18
وزن الجسم 2، 52، 82، 112، 113، 167، 175، 187، 211، 212
وزن الطفل 54
وسيلة أكيدة 22
وضع خطير 50
وظائف الحركة 45
وظائف الدماغ 50
وظيفة الأوعية 44
وظيفة الكلى 52
وفاة مرضى سرطان القولون 71
وقت أقل 96
ويليام أوبديجراف 78

نبذة عن المؤلف



حصـل بنجامين بيكمان على درجـة الدكتوراه في الطاقة الحيويـة من جامعـة شـرق كاليفورنيا ، مـع التركيز على حالات من الجراحات الأيضية في مجال السمنة. واستمر فـي استكشاف الاضطرابـات الأيضية، مـع التركيز على مقاومـة الأنسولين، وهو زميـل أبحاث ما بعـد الدكتوراه فـي كليـة الطـب بجامعـة دوك الوطنيـة فـي سنغافورة. وكأسـتـاذ جامعي في جامعة بريجام يونـج، ورئيس معمل أبحاث أمراض السكري فيها ، استمـر دكتور بيكمان في دراسـة الأنسولين، بما في ذلـك دوره كمنظم للأيض في جسم الإنسان، بالإضافة إلى أهميـة الأنسولين في الأمراض المزمنة. وإلى جانب أبحاثـه وتدريسه، يعمل الدكتور بيكمان بشكل مستمر كمرشد بحثي للطلاب الجامعيين والخريجين. ويلقي هو وزملاؤه العروض التقديمة وينشرون اكتشافاتهم باستمرار.

ويعيش مع عائلته في مدينة بروفو بولاية يوتا.



«في *هذا الكتاب*، يكشف الدكتور بينجامين بيكمان عن السبب الرئيسي للأمراض في العصر الحديث، ويقدم خارطة طريق دقيقة لمساعدتك على استعادة صحتك والحفاظ عليها».

- روب وولف، المؤلف الأكثر مبيعًا وفقًا لصحيفتي *وول ستريت جورنال ونيويورك تايمز*

«*هذا الكتاب* هو مساهمة فريدة ودقيقة لفهم متلازمة مقاومة الأنسولين كمسبب مهم للأمراض المزمنة والشيخوخة. فقد ألف الدكتور بيكمان كتابًا جيد الصياغة وسهل الفهم بالنسبة لكل من العلماء والقراء العاديين الذي يبحثون عن طريق العودة إلى الصحة الجيدة».

- نينا تيكولز، صحفية علمية ومؤلفة الكتاب الأكثر مبيعًا وفقًا لصحيفة نيويورك *تايمز* *The Big Fat Surprise*

«حان الوقت لجعل مصطلح «مقاومة الأنسولين» جزءًا من قاموس مفرداتنا، وهذا لأن العديد من الناس لا يدركون أن هذه الحالة المنتشرة ذات التداعيات الخطيرة هي مشكلة جسيمة يسعى *هذا الكتاب* لحلها».

- الدكتور أسيم مالهوترا؛ أستاذ طب القلب

«لأن *هذا الكتاب* معد وموثق بدقة وتعمق، فإنه دليل شامل لا غنى عنه في مقاومة الأنسولين ومدى تأثيرها على جميع أجهزة الجسم حرفيًا. لا يقدم الدكتور بيكمان دليلاً سهل الفهم عن طريقة وسبب الإصابة بمقاومة الأنسولين فحسب، ولكنه دليل علاجي أيضًا. فإذا أردت فهم الأساس المهم وراء أغلب الأمراض التي تعصف بالعالم المتقدم الآن وطريقة علاجها، *فهذا الكتاب* من أجلك. وأنا أوصي به بشدة!».

- الدكتور مايكل آر. إيديس: المؤلف المشارك للكتاب الأكثر مبيعًا وفقًا لصحيفة نيويورك *تايمز* *Protein Power*

«يقدم دليل الدكتور بيكمان الشامل عن عملية الأيض في جسم الإنسان، الحجة الدامغة على أن مقاومة الأنسولين هي العدو الأول للصحة العامة...سيكون *هذا الكتاب* الممتلئ بالمراجع الدقيقة مصدرًا قيمًا لأعوام طويلة بلا شك».

- الدكتورة جورجيا إيد؛ طبيبة مختصة في مجال علم نفس التغذية



مكتبة جرير
JARIR BOOKSTORE
...not just a Bookstore
...ليست مجرد مكتبة

BENBELLA